

**Volumetrische  
Veränderungen im Kleinhirn bei schizophrenen Patienten im  
Vergleich mit Kontrollgruppen und Verwandten ersten Grades  
im Kindes- und Jugendalter**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
Der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Matthias Knopf  
geboren am 29.12.1977

## Gutachter

1. Prof. Dr. B. Blanz, Jena
2. PD Dr. I. Maurer, Jena
3. PD Dr. Dipl.-Psych. K. Konrad, Aachen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 8. Januar 2007

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Die Krankheit Schizophrenie	1
1.1.1. Begriff	1
1.1.2. Ätiologie und Entstehung	1
1.1.3. Symptomatik, Haupttypen und Verlauf	5
1.1.4. Epidemiologie	
1.1.5. Besonderheiten der „early-onset“- und „very-early-onset“- Schizophrenie	9
1.2. Risikofaktoren der Schizophrenie	10
1.2.1. Familiäre und soziale Einflussfaktoren	10
1.2.2. Genetik der Schizophrenie	11
1.2.3. Schwangerschafts- und geburtsabhängige Einflussfaktoren	15
1.2.4. Einfluss von Cannabis auf die Entstehung der Schizophrenie	16
1.3. Befunde in der Schizophrenieforschung	17
1.3.1 Hirnmorphologischen Befunde in der Schizophrenieforschung	17
1.3.1.1. Volumetrische Befunde Schizophrener bei Ventrikel, Temporallappen, Frontallappen, Thalamus, Hippocampus und der Amygdalla	19
1.3.1.2. Volumetrische Befunde Schizophrener beim Kleinhirn (Zerebellum)	20
1.3.2. Befunde Schizophrener bei der Händigkeit	20
1.3.3. Psychopathologische Befunde in SANS, SAPS und SPQ	21
1.4. Die Bedeutung des Kleinhirns bei der Schizophrenie	22
1.4.1. Entwicklung, Anatomie und Funktion des Kleinhirns	22
1.4.2. Die Theorie der „cognitiven Dysmetria“	26
1.4.3. Der Einfluss des Kleinhirns auf die Symptome der Schizophrenie	29
<b>2. Problemstellung</b>	<b>31</b>
<b>3. Methoden und Material</b>	<b>32</b>
3.1. Auswahl der Probanden	32

3.2. Volumetrie	33
3.2.1. Prinzip der Magnetresonanztomographie	33
3.2.2. Messung der Volumina	35
3.2.2.1. Messvorschrift der Kleinhirnhemisphären	36
3.2.2.2. Messvorschrift des Vermis und des Kleinhirnvolumens	37
3.2.2.3. Messvorschrift des Gesamthirnvolumens	38
3.3. Beschreibung des psychopathologischen Status	39
3.3.1. SPQ-G (Schizotypal Personality Questionnaire) –German	39
3.3.2. SANS (Scale for the Assessment of Negative Syndrome)	40
3.3.3. SAPS (Scale for the Assessment of Positive Syndrome)	41
3.4. Beschreibung der soziodemographischen Daten	42
3.4.1. Schwangerschafts- und Geburtsverlauf und Entwicklung	42
3.4.2. Drogenexposition	43
3.4.3. Händigkeit und Asymmetrie	43
3.5. Statistische Verfahren	43
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>45</b>
4.1. Allgemeine Verfahrensregeln der Strukturgrenzen und der erhaltenen Messwerte	45
4.2. Interrater und Reliabilität der Ergebnisse	45
4.3. Hirnmorphologische Untersuchungsergebnisse der Gesamtgruppe	46
4.3.1. Ergebnisse des Vermis	47
4.3.2. Ergebnisse der Hemisphären	48
4.3.3. Ergebnisse des Gesamtkleinhirnvolumens	50
4.4. Psychopathologische Untersuchungsergebnisse	50
4.4.1. SPQ	51
4.4.2. SANS und SAPS	51
4.5. Soziodemographische Ergebnisse	51

4.5.1. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen	53
4.5.2. Geburtstermin	53
4.5.3. Geburtsgewicht	53
4.5.4. Erlernen des Laufens	54
4.5.5. Drogenkonsum	54
4.5.6. Erkrankungsdauer und Medikation	54
 4.6. Zusammenhang zwischen der Hirnmorphologie und der Psychopathologie der Untergruppen	 54
4.6.1. Ergebnisse des Vermis	55
4.6.2. Ergebnisse der Hemisphären	55
4.6.3. Ergebnisse des gesamten Kleinhirnvolumens	55
 4.7. Zusammenhang der Hirnmorphologie und den soziodemographischen Daten der Untergruppen	 56
4.7.1. Ergebnisse des Vermis	56
4.7.2. Ergebnisse der Hemisphären	56
4.7.3. Ergebnisse des gesamten Kleinhirnvolumens	57
 4.8. Zusammenhang der Händigkeit und der Symmetrie der Volumina bei den Untergruppen	 57
4.8.1. Händigkeit	57
4.8.2. Symmetrie	58
 4.9. Geschlechtsspezifische Unterschiede	 58
 <b>5. Diskussion</b>	 <b>59</b>
5.1. Beurteilung der Ergebnisse der Hirnmorphologie	59
5.1.1. Vermis	59
5.1.2. Hemisphären	65
5.1.3. Gesamtvolumen des Kleinhirns	67
 5.2. Zusammenhang hirnmorphologischer Veränderungen mit psychopathologischen Befunden	 68

5.2.1. SPQ	69
5.2.2. SANS	70
5.2.3. SAPS	73
5.3. Zusammenhang hirnmorphologischer Veränderungen unter soziodemographischen Aspekten	74
5.3.1. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen	74
5.3.2. Geburtstermin, Geburtsgewicht, Laufen, Drogenkonsum, Erkrankungsdauer und Medikation	76
5.4. Zusammenhang zwischen der Händigkeit, der Kleinhirnmorphologie und den psychopathologischen Symptomen	79
5. 6. Asymmetrie zwischen linker und rechter Hemisphäre	80
5.7. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Untergruppen	81
5.8. Vorteile und Nachteile	82
<b>6. Schlussfolgerung</b>	<b>84</b>
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>86</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>88</b>
<b>9. Anhang</b>	<b>101</b>
9.1. SPQ-Test	101
9.2. SANS-Test	103
9.3. SAPS-Test	103
9.4. Edinburgh Handedness Inventory	104
<b>10. Danksagung</b>	<b>106</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Die Krankheit Schizophrenie**

#### **1.1.1. Begriff**

Die Störungsbilder, die wir heute als Schizophrenie bezeichnen, haben eine vielfältige Begriffsgeschichte. GRIESINGER und SNELL (1879) unterschieden zwischen „primärer Verrücktheit“ und „sekundären Schwächezuständen“. HECKER E (1871) und KAHLBAUM K (1874) veröffentlichten Arbeiten über das „Jugendirresein“ (Hebephrenie) bzw. über das „Spannungsirresein“ (Katatonie).

Aber der Ansatz, bei den Psychosen eine Zweiteilung vorzunehmen, ist 1893 von EMIL KRAEPELIN konzipiert worden und entstand aufgrund der akribischen Beobachtung von Krankheitsbild und Verlauf bei vielen Psychosepatienten. KRAEPELIN E unterschied 1893 in seinem Lehrbuch zwischen dem „manisch-depressiven Irresein“ und der „Dementia praecox“, der eigentlichen Schizophrenie.

EUGEN G BLEULER (1911) hielt währenddessen die querschnittsmäßig erfassbare Symptomatik für entscheidend und verließ die Bezeichnung der „Dementia praecox“. In seiner 1911 erschienenen Monographie „Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien“ beschrieb er Assoziationslockerung, Affektstörung, Autismus und Ambivalenz als die Grundsymptome der Schizophrenie, denen er die akzessorischen Symptome wie etwa Sinnestäuschungen, Wahnphänomene und katatone Symptome gegenüberstellte. Er schlug erstmals den Begriff der Schizophrenie vor.

Heute erscheint die Bezeichnung, welche übersetzt als gespaltener Geist gilt, ungünstig, da diese Bezeichnung die Symptome nicht korrekt charakterisiert.

#### **1.1.2. Ätiologie und Entstehung**

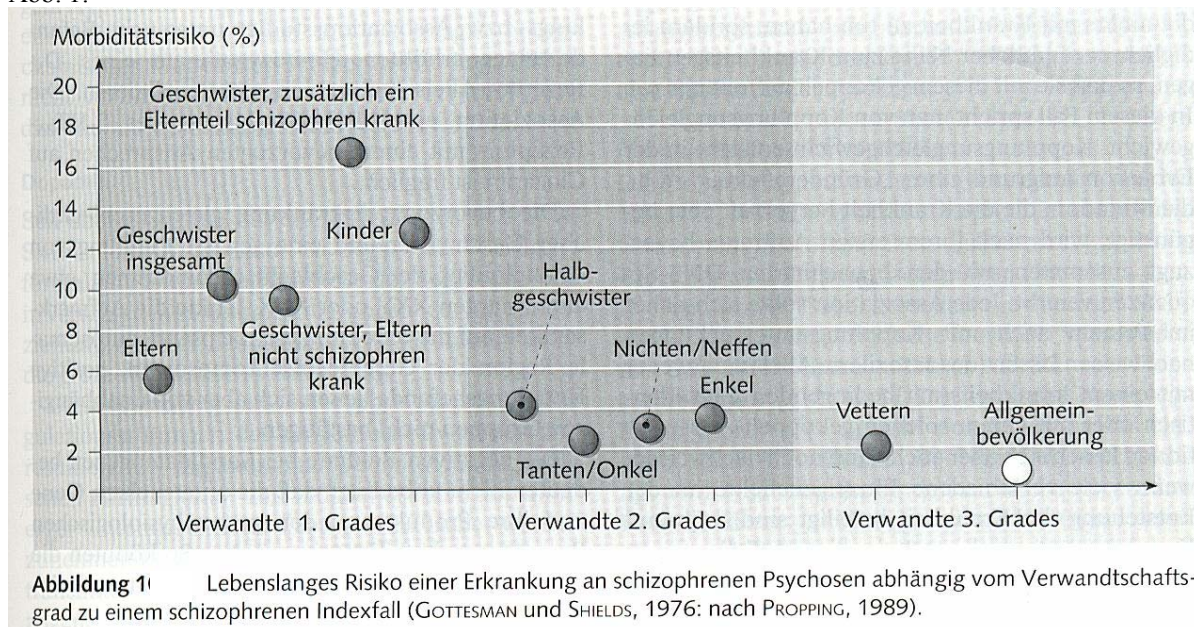
Die Schizophrenie manifestiert sich typischerweise im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt und zeigt häufig einen progredienten und ungünstigen Verlauf mit dem Resultat des dementiellen Abbaus schon in jungen Jahren. Darum bezeichnete KRAEPELIN E dieses Krankheitsbild zunächst als „Dementia praecox“. Die intellektuelle Beeinträchtigung war für ihn eines der vielfältigen kennzeichnenden Symptome dieser Krankheit. Neben diesen zeigen sich weitere, wie Wahn, Halluzinationen, psychomotorische Auffälligkeiten, affektive Abstumpfung, Antriebsminderung und soziale Isolation. Es existieren eine Vielzahl von

Erklärungsversuchen für diese komplizierten Symptome. Der heute sinnvollste Ansatz ist darum auch der Komplexeste, der eine multifaktorielle Genese postuliert.

Indizien für eine genetische Ursache der Schizophrenie stammen aus Studien, in denen das Risiko, an diesem Leiden zu erkranken, mit dem Verwandtheitsgrad zu einem Betroffenen verglichen wird.

Ausdruck dieser genetischen Komponente ist anhand der familiären Häufung der Fälle in Zwillingsstudien und Adoptionsstudien belegt. Zwar treten 80% der Schizophrenien sporadisch auf, das heißt ohne weitere erkennbare Erkrankungsfälle in der Familie, dennoch ist das Erkrankungsrisiko bei Verwandten schizophrener Kranker eindeutig höher (BERGER, LEHRBUCH DER PSYCHIATRIE 1999). (Abb.1)

Abb. 1:



Gottesman II (1976), von der University of Virginia, sammelte Hinweise für eine familiäre Veranlagung der Schizophrenie aus 40 Familien- und Zwillingsstudien, die in den Jahren zwischen 1920 und 1987 in Europa durchgeführt wurden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, mit dem Grad der genetischen Ähnlichkeit zu einem schizophrenen Verwandten steigt. So tragen zum Beispiel Verwandte ersten Grades, deren Genbestand zu 50 Prozent mit dem des Patienten übereinstimmt, ein höheres Risiko als Verwandte zweiten Grades.

Andere Untersuchungen, bei denen die Konkordanz (ein Ausdruck, der die Expression desselben Merkmals bei beiden Mitgliedern eines Zwillingspärchens beschreibt) für Schizophrenie bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen miteinander verglichen wurde,



sprechen ebenfalls für diese Schlussfolgerung. Zwischen eineiigen Zwillingen, die einen völlig identischen Genbestand haben, besteht eine Konkordanz von 48 Prozent. Zweieiige Zwillinge, deren Gene nur zu 50 Prozent identisch sind, zeigen 17 Prozent Konkordanz. Diese Ergebnisse lassen sehr stark auf eine genetische Ursache schließen, worauf im Aspekt der genetischen Betrachtung noch mal im einzelnen genauer eingegangen werden soll. Allerdings lassen diese Ergebnisse auch Raum für Faktoren, die umweltbedingt sind. Weitgehende Einigkeit besteht darüber seit der Etablierung des Vulnerabilitätsmodells in der Schizophrenieforschung (ZUBIN J, 1977). Es beschreibt die Entstehung und den Verlauf schizophrener Erkrankungen aus dem Zusammenspiel (genetisch bedingter) dispositioneller Gegebenheiten mit psychischen, sozialen und biologischen „Stressoren“. Inzwischen wurden mehrfach Versuche der Präzisierung eines derartigen Diathese-Stress-Modells der Schizophrenie unternommen. So legte CIOMPI L (1984) ein 3-Phasen-Modell der Schizophrenie vor. In der ersten Phase fließen die genetischen Faktoren, wie Konstitution, Reagibilität und Sensibilität, sowie die psychosozialen Einflüsse der Person, der familiäre Kommunikationsstil oder erworbene Assoziations- und Bezugssysteme und Copingmechanismen zusammen. Daraus kann eine Störung der Informationsverarbeitung wachsen. Diese prämorbid Vulnerabilität kennzeichnet die zweite Phase des Modells. Auslösend oder aufdeckend sind in der Phase das Auftreten von unspezifischen Stressfaktoren, den „life-events“, auf welche eine akute psychotische Dekompensation folgt. In der dritten Phase wirken die psychosozialen Einflüsse weiter, wodurch schwerste chronische Residualzustände und Potentialeinbußen den Verlauf der Krankheit bestimmen. Biologische Ursachen hierfür werden viele diskutiert. Von pathologischer Bedeutung bei der Schizophrenie aus biochemischer Sicht wird das von CARLSSON M aufgestellte Modell der Dopaminhypothese favorisiert. Dieses postuliert eine Regulationsstörung des Dopaminstoffwechsels und damit einhergehender dopaminerger Überaktivität in limbischen Hirnregionen. Das in den synaptischen Spalt freigesetzte Dopamin wird durch Wiederaufnahme in den präsynaptischen Terminal oder durch Metabolisierung durch Monoaminoxidase (MAO) oder Catechol-O-Methyltransferase (COMT) eliminiert. Eine Verminderung der Fähigkeit dieser Elimination wird als eine Ursache diskutiert. Dopamin bindet an zwei pharmakologisch charakterisierte Rezeptorfamilien (D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>) mit hoher bzw. geringer Affinität. Inzwischen sind fünf Dopamin-Rezeptortypen klassifiziert worden. Eine weitere Theorie besteht in einer Überaktivität oder einer Vermehrung dieser Rezeptoren (WONG DF ET AL., 1986).

Neben der Dopaminhypothese werden heute auch Dysregulationen des glutamatergen und des serotonergen Systems diskutiert.

Interessanter für die vorliegende Arbeit sind aber die morphologischen Befunde auf die weiter unten genauer eingegangen werden soll.

Seit 20 Jahren, mit der Entwicklung moderner neuroradiologischer Methoden, wie der Computertomographie (CT), der Kernspintomographie (NMR) und –spektroskopie, der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) der regionalen Hirndurchblutung, des Energiestoffwechsels und der Proteinsynthese, sowie der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomography (SPECT), ist die Suche nach organischen Faktoren der Schizophrenie wiederbelebt worden.

Meist wurde die Ventrikelweite als relatives Maß, das sogenannte Ventricle-to-Brain-Ratio (VBR), bestimmt. Hier fiel eine Vergrößerung bei der Schizophrenie auf. Der Überlappungsbereich ist aber erheblich, da nur knapp 50% der Kranken eine Ventrikulomegalie besitzen (VAN HORN JD ET AL., 1992; ELKIS H ET AL., 1995). Ob eine größere VBR auch mit Defizitsymptomen, wie neurophysiologischen Defiziten, schlechter prä-morbider sozialer Integration und dem schlechteren Ansprechen auf neuroleptische Therapie assoziiert bleibt, ist umstritten.

Die VBR ist genetisch determiniert (WALKER EF, 1994). Die Erweiterung der Ventrikelräume ist unabhängig vom Alter, Geschlecht, früherer therapeutischer Intervention und sozioökonomischem Status. Jedoch sind erweiterte Liquorräume mit schwerer Krankheit assoziiert. Erweiterte Ventrikel werden auch bei Verwandten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko beobachtet. Die Ursache der Erweiterung liegt in einer Verminderung der periventrikulären Zelldichte (LEHRBUCH FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, 2000). Dies erklärt die Betonung der Temporalhörner, wo mittels NMR Volumenminderungen insbesondere des Hippocampus und Parahippocampus nachgewiesen wurden (KOTRALA KJ ET AL., 1995).

In den limbischen Regionen des Temporallappens sind Volumenminderungen der grauen Substanz um ca. 15 % und Zellzahlverminderung des Hippocampus, der Amygdala und des Gyrus parahippocampalis beschrieben, möglicherweise mit Linksbetonung. Letzteres könnte mit der beim männlichen Geschlecht stärker als beim weiblichen verzögerten Reifung der linken Hemisphäre zusammenhängen. Geringere Neuronendichte und Verlust kleiner Interneuronen fanden sich in einzelnen Schichten des frontalen Kortex. In der Area entorhinalis wurden Verwerfungen der neuralen Schicht als möglicher Ausdruck von Migrationsstörungen in der Ontogenese beschrieben. Neurone im Zingulum waren abnorm gelagert und hatten vermehrt vertikale Axone. Im Hippocampus fanden sich ektope und

fehlorientierte (rotierte) Neurone, besonders an den Übergängen der verschiedenen Subfelder (CA 1 etc.). Die Migrationsstörung könnten genetische und infektiöse Ursachen haben, oder gerade die Interaktion zwischen beiden. Allerdings sind diese Veränderungen nicht spezifisch und sind nur bei 50% der Kranken zu finden. Retrospektiv erhobene Befunde, wonach später an Schizophrenie Erkrankte neurologische Defizite, wie motorische Ungeschicklichkeit und atavistische Reflexe (z.B. Mundöffnungs-, Fingerspreizphänomenen) schon während der Kindheit aufwiesen, wären mit einer solchen Störung der neuronalen Entwicklung vereinbar (WALKER EF, 1994).

Neben genetischen Faktoren werden aber auch Geburtskomplikationen als mögliche Ursache solcher Veränderungen diskutiert. Die Ergebnisse hierüber sind aber wenig konsistent, das Erkrankungsrisiko wird allenfalls marginal um ca. 1% erhöht (MEDNICK SA UND SCHULSINGER F, 1971). Immerhin wird eine Erweiterung der Ventrikel von der Interaktion von genetischem Risiko und Geburtskomplikationen prädiagnostiziert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass umgekehrt die genetische Disposition zur Schizophrenie durch Dysmaturations auch zu Geburtskomplikationen disponiert, die damit ein Epiphänomen darstellen.

### 1.1.3. Symptomatik, Haupttypen und Verlauf

Die Symptomatik, welche die Schizophrenie letztlich präsentiert, ist äußerst bunt. Die Patienten können deswegen in mehrere Haupttypen unterteilt werden, die nach den ausgeprägtesten Symptomen benannt sind.

In der neueren Zeit beeinflusste die angloamerikanische Psychiatrie die Konzeptionalisierung des Schizophreniebegriffs durch Bestrebungen, standardisierte Diagnosen zu etablieren.

Die Schizophreniediagnose stützt sich dabei vornehmlich auf spezifische Manifestationen von Wahn und Halluzination, wie sie von KURT SCHNEIDER (1887- 1967) als Symptome ersten Ranges der Schizophrenie konzipiert wurden. (Tab.1)

Tab. 1: Schizophrene Symptome ersten und zweiten Ranges (nach Kurt Schneider, 1992)

#### Symptome ersten Ranges

- dialogische Stimmen
- kommentierende Stimmen
- Gedankenlautwerden
- leibliche Beeinflussungserlebnisse
- Gedankeneingebung
- Gedankenentzug
- Gedankenausbreitung
- Gefühl des Gemachten
- Wahnwahrnehmung

#### Symptome zweiten Ranges

- sonstige akustische Halluzinationen
- Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten
- Wahneinfälle
- Ratlosigkeit
- depressive und frohe Verstimmung
- erlebte Gefühlsverarmung

In dem heutzutage verwendeten, internationalen Diagnosesystem ICD-10 (10. Revision der internationalen Klassifikation der Krankheiten), oder der amerikanischen Version der DSV-IV fließen sowohl die Hinweise EMIL KRAEPELINS auf den Verlauf (DSM-Bedingung, dass die Symptomatik mindestens sechs Monate vorhanden sein muß), als auch die Grundsymptome EUGEN G BLEULERS und die Erstrangsymptome KURT SCHNEIDERS zusammen.

Die Kriterien der ICD-10 sind im allgemeinen durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affekte gekennzeichnet. Die Diagnose der Schizophrenie ist heute dahingehend definiert, dass in der psychotischen Episode mindestens eins der unter 1. aufgezählten Merkmale oder mindestens zwei der unter 2. aufgezählten Merkmale bestehen. :

1. a) Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedanken-  
ausbreitung,  
b) Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf  
Körper- oder Gliederbewegung oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder  
Empfindungen, Wahnwahrnehmung,  
c) kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten reden oder andere  
Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen,  
d) anhaltend kulturell unangemessener, bizarrer Wahn,
- 2 a) anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich während mindestens eines  
Monats, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne  
deutlich affektive Beteiligung oder begleitet von lang anhaltenden überwertigen Ideen,  
b) Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, was zu  
Zerfahrenheit oder Danebenreden führt,  
c) katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypen oder wächserne Biegsamkeit  
(Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor,  
d) „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder  
inadäquate Affekte. (Ein Ausschluss einer Depression oder einer Nebenwirkung von  
Neuroleptika sollte erfolgen)

Die Einteilung der Positiv-Negativ-Symptomatik wurde von CROW TJ (1980, 1982, 1985) entwickelt. Als positive Symptome gelten Wahnvorstellungen, Halluzinationen und positive formale Denkstörungen. Charakteristische Negativsymptome sind flacher Affekt, Spracharmut und Willenlosigkeit. Mit den Rating-Skalen zur Erfassung der Negativsymptomatik (SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms) und der

Positivsymptomatik (SAPS : **S**cale for the **A**ssessment of **P**ositive **S**ymptoms) können diese objektiviert werden (ANDREASEN NC, 1987).

Von der WHO wird die Schizophrenie in sechs klinische Haupttypen unterteilt: die paranoide Schizophrenie, die Hebephrenie, die katatone Schizophrenie, die undifferenzierte Schizophrenie, die Residualschizophrenie und die Schizophrenia simplex. Dabei erfolgt die Einteilung nach den im Vordergrund stehenden Symptomen. Die drei wichtigsten Subtypen sind zum ersten die paranoide Schizophrenie. Sie ist durch beständige, häufig paranoide Wahnvorstellungen gekennzeichnet, die meist von akustischen Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen begleitet werden. Störungen der Stimmung, des Antriebs und der Sprache sowie katatone Symptome fehlen entweder, oder sind wenig auffallend.

Zum zweiten gibt es die hebephrene Schizophrenie, bei der die affektiven Veränderungen im Vordergrund stehen. Wahnvorstellungen und Halluzinationen treten flüchtig und bruchstückhaft auf und das Verhalten ist hier als verantwortungslos und unvorhersehbar zu charakterisieren. Weiterhin ist die Stimmung flach und unangemessen, das Denken desorganisiert und die Sprache zerfahren. Der Kranke neigt infolgedessen dazu, sich sozial zu isolieren. Wegen der schnellen Entwicklung der Minussymptomatik, besonders von Affektverflachung und Antriebsverlust, ist die Prognose zumeist schlecht. Eine Hebephrenie ist in aller Regel nur bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen zu diagnostizieren.

Die katatone Schizophrenie ist gekennzeichnet durch die im Vordergrund stehenden psychomotorischen Störungen, die zwischen extremer Erregung und Stupor sowie Befehlsautomatismus und Negativismus alternieren können. Zwangshaltungen und Zwangsstellungen können bei der katatonen Schizophrenie lange Zeit beibehalten werden. Episodenhafte schwere Erregungszustände können ein Charakteristikum dieses Krankheitsbildes sein. Die katatonen Phänomene sind mit einem oneiroiden (traumähnlichen) Zustand, bei dem lebhaftes szenische Halluzinationen auftreten können verbunden.

Neben den oben beschriebenen Formen der Schizophrenie werden in der ICD-10 aber noch weitere Unterformen und Zwischenformen dieser Krankheit aufgeführt. Hierzu zählen die undifferenzierte Schizophrenie, die postschizophrene Depression oder schizotype Störung, die mit ihren Symptomen den Kriterien der ICD-10 nahe kommen.

Hat sich ein Bild der Schizophrenie manifestiert, ist der weitere Verlauf von unterschiedlicher Güte geprägt.

Dieser kann bei der schizophrenen Störung entweder kontinuierlich oder episodisch mit zunehmenden oder stabilen Defiziten, oder auch mehreren Episoden mit vollständiger oder unvollständiger Remission auftreten. BLEULER M (1983) beschrieb insgesamt elf

Verlaufstypen. Vereinfacht etablierte sich jedoch in der Praxis die Einteilung in eine Prodromalphase, eine aktive Erkrankungsphase und eine Residualphase. Die Prodromalphase ist zunächst durch negative Symptome gekennzeichnet. Die Erstmanifestation florider Symptome stellt den Beginn der aktiven Erkrankungsphase dar. Der häufigste Verlaufstyp weist anschließend einen Wechsel von psychotischer Exazerbation und partieller Remission auf.

Welche Verlaufsformen später bei den Patienten auftreten, kann nicht gesagt werden. Im Symptombild der vorliegenden Arbeit ist die Ausprägung der negativen und positiven Symptomatik beurteilt worden. Dieser Aspekt ist Bestandteil der Einteilung der Schizophrenie in die Typ I und die Typ II- Schizophrenie, auf welche hier noch kurz eingegangen werden soll. Diese Unterteilung der Schizophrenie schlug CROW TJ 1980 vor. Typ I- Patienten haben vor allem Plusssymptome (Halluzinationen, Wahn, Erregtheit) und sprechen relativ gut auf die klassischen Neuroleptika an. Bei Typ II-Patienten dagegen dominieren Minussymptome (negative oder Defizitsymptome, Affektverflachung, Antriebsverlust), die relativ schlecht durch Neuroleptika beeinflussbar sind. Auf die vermuteten Gründe hierfür soll später eingegangen werden.

Wie die Aussichten der Heilung dieser Krankheit sind, kann zu Beginn nur prognostisch vermutet werden, jedoch haben sich die durchweg ungünstigen Vermutungen EMIL KAEPELINS und seiner traditionellen Charakterisierung der Schizophrenie in Langzeitbeobachtungen nicht bestätigt.

In der Bonner Langzeitstudie (HUBER G ET AL., 1979) wiesen 22 % der Patienten eine Vollremission und nur 35 % ein Residuum schizophrener Ausprägung auf. Voraussagen des Ausgangs sind bislang nur für kurz- und mittelfristige Verläufe möglich (JABLENSKY A, 1995). Prädiktoren eines günstigen Ausgangs sind Ehe und weibliches Geschlecht sowie gute soziale Kontakte, akuter Krankheitsbeginn, wenige und kurze vorherige Krankheitsepisoden und eine kontinuierliche Neuroleptikatherapie (JABLENSKY A, 1995).

#### **1.1.4. Epidemiologie**

Es gibt eine Vielzahl von Studien zur Prävalenz der Schizophrenie, wie die von BRUGGER C (1931) bezogen auf Thüringen mit einem Ergebnis von 2,4 Erkrankten pro 1000 oder von CROCETTI GJ ET AL. (1971) bezogen auf Kroatien mit 9201 Haushalten und einem Ergebnis von 5,9. Diese und weitere Studien fasste JABLENSKY A (2000) zusammen, wobei sich Prävalenzraten zwischen 1,4 und 3,9 pro 1000 ergeben haben. In der von der Weltgesundheitsorganisation durchgeführten Studie zum „Outcom of Severe Mental

Disorders“ (SARTORIUS N ET AL., 1986; JABLENSKY A ET AL., 1992) wurden Auftreten und Verlauf der Schizophrenie in bislang einmaliger Weise in zehn verschiedenen Ländern (auf vier Kontinenten) mit gleichem methodischen Vorgehen untersucht. Über 1500 Personen wurden dabei erfasst. Es ergab sich eine für alle Zentren ähnliche Inzidenzrate von etwa 0,1 von 1000, während die Inzidenz nahezu aller bekannten Krankheiten über Klimazonen, Länder und Kulturen hinweg variieren. Es könnte sich dadurch erklären lassen, dass schizophrene Erkrankungen durch eine größere Zahl unterschiedlicher Faktoren verursacht werden.

Diesem Beispiel zufolge ist die Schizophrenie keine Krankheit, die sich in den Wohlstandsgesellschaften am häufigsten manifestiert, sondern in allen Gebieten der Erde gleich häufig auftritt.

Mit einer Prävalenzrate von durchschnittlich 1,4-3,9 pro 1000 Menschen leiden unter dieser Krankheit zahlreiche Patienten. Jeder Mensch erkrankt mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1 % im Laufe seines Lebens an Schizophrenie. In welchem Alter dies geschieht ist aber sehr unterschiedlich. Vor dem 14. Lebensjahr treten Schizophrenien mit 2 % des Gesamtanteils sehr selten auf. Bei diesen Schizophrenieformen, welche auch als „early-onset-Schizophrenia“ bezeichnet werden, fehlen weitgehend die Erst- und Zweitrangsymptome und müssen sehr sorgfältig gegen den frühkindlichen Autismus abgegrenzt werden (BRUNNHUBER S UND LIEB K, 2000). Weiter unten soll auf diese Schizophrenie noch mal explizit eingegangen werden.

Zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr treten etwa 50% und zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr etwa 25 % aller Schizophrenien auf. Eine Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr wird auch als Spätschizophrenie bezeichnet und betrifft 25 % der Diagnosen.

Der geschlechtsspezifische Unterschied ist bei der Schizophrenie ebenfalls deutlich hervorzuheben. Der Manifestationsgipfel bei Männern ist zeitiger als der der Frauen. Männer erkranken durchschnittlich zwischen dem 15. und dem 25. Lebensjahr.

Bei Frauen ist der Zeitpunkt zwischen dem 25. und dem 35. Lebensjahr verschoben. Frauen zeigen im allgemeinen eine bessere Langzeitprognose.

#### **1.1.5. Besonderheiten der „early-onset“- und „very-early-onset“- Schizophrenie**

Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie liegt der Beginn der „early-onset“-Schizophrenie (EOS) vor dem 18. Lebensjahr, bei der „very-early-onset“-Schizophrenie (VEOS) sogar vor dem 13. Lebensjahr. Die EOS oder auch „childhood-onset“-Schizophrenie (COS) tritt sehr selten auf. Wie oben erwähnt erkrankt fast jeder hundertste Mensch im Laufe seines Lebens an Schizophrenie und

mit den damit einhergehenden Symptomen. Im Gegensatz dazu betrifft die "early-onset"-Schizophrenie nur einen von 40000 (NICOLSON R; RAPOPORT JL, 1999). Bei diesen Patienten sind Verhaltensauffälligkeiten die ersten Symptome. Kliniker suchen bei diesen Kindern und Jugendlichen nach einem persistenten Schema des Verhaltens. Die Eltern sind mit der Suche nach Gründen, wenn das Kind Stimmen hört, sich mit diesen unterhält oder auf gruselige Dinge starrt, wie Spinnen, Schlangen oder Schatten, welche nicht wirklich sind, oder kein Interesse mehr an Freundschaften zeigt, oft überfordert. Dieses Verhalten kann man in dem Alter als Schizophrenie bezeichnen. Gewöhnlich treten Schizophrenien bei Männern im Alter ab 15 Jahren und bei Frauen ab 25 Jahren auf. Bei der frühen Form ist das Auftreten im Alter von 12 charakteristisch (RUSSEL AT, 1994; SPENCER EK ET AL., 1994). Studien demonstrierten schon im prämorbidem Verlauf von Patienten eine Verschlechterung der sprachlichen Fähigkeiten (ALAGHBAND-RAD J ET AL., 1995). Das frühere Auftreten der Schizophrenie ist auch mit einer schlechteren Prognose im späteren Verlauf verbunden. RAPOPORT JL. ET AL. (1999) konnten bei diesen Patienten schon deutliche Abnahmen der grauen Hirnsubstanz finden. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob diese Veränderungen in der genetischen Information gespeichert sind und ebenfalls bei den Verwandten zu finden sind.

## **1.2. Risikofaktoren der Schizophrenie**

Am interessantesten ist, welche Risikofaktoren für den Verlauf verantwortlich sind. Dazu sind neben den MRT-Daten auch soziodemographische Daten zu berücksichtigen, um von vornherein genetisch mitgegebene und in der Entwicklung erworbene Faktoren zu ergründen.

### **1.2.1. Familiäre und soziale Einflussfaktoren**

Die Darstellung der Risiken (Abb. 1) innerhalb der Familie Schizophrener lassen auf gewisse familiäre oder familiensoziale Einflussfaktoren schließen, die den Verlauf der Krankheit begünstigen. Inwiefern soziale und genetische Faktoren eine Rolle spielen war Grundlage vieler Zwillings-, Familien- und Adoptionsforschungen.

Viele Studien bestätigen, dass das Erkrankungsrisiko mit dem Grad der Blutsverwandtschaft zunimmt. So haben Verwandte Schizophrener ein Risiko von ca. 8 %, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken, Kinder mit einem schizophrenen Elternteil ein Risiko von ca. 16 %, Kinder mit zwei schizophrenen Elternteilen eines von ca. 40 %, zweieiige Zwillinge eines



von ca. 12 % und eineiige Zwillinge eines von ca. 50 % (CARDNO AG ET AL., 2000; GOTTESMANN EI ET AL., 1989).

Adoptionsstudien untersuchten ob dieser Zusammenhang mit dem familiären Milieu oder der Genetik zu erklären ist. Die Adoptionsstudien können aber die These widerlegen, dass die Ursache der erhöhten Erkrankungsrate der Familienmitglieder am pathologischen Familienumfeld liegt. Es wurde gezeigt, dass unmittelbar nach der Geburt in fremde Familien adoptierte Kinder aus Familien mit einem schizophrenen Elternteil genau so häufig an einer Schizophrenie erkrankten wie Kinder schizophrener Eltern, die in ihren biologischen Familien blieben. Umgekehrt erkrankten Kinder nicht schizophrener Eltern, die von Schizophrenen adoptiert wurden, nicht häufiger an Schizophrenie. Familiäre Umgebungsfaktoren scheinen hier eher von untergeordneter Bedeutung, wie in Adoptionsstudien zu erkennen ist, zu sein (KENDLER KS ET AL., 1994).

Für eine familiäre Häufung der Schizophrenie sind mit hoher Wahrscheinlichkeit mehrere untereinander interagierende Genkonstellationen verantwortlich, von denen jede nur einen kleinen Teil zum Erkrankungsrisiko beiträgt (MAIER W ET AL., 1999).

### **1.2.2. Genetik der Schizophrenie**

Wie schon erwähnt, liegt das Risiko im Leben an einer Schizophrenie zu erkranken bei etwa 1 % für die Gesamtbevölkerung. Heute besteht Übereinstimmung in der Meinung, dass schizophrene Störungen auch auf biologischen Grundlagen beruhen. Aus Zwillingsstudien geht jedoch hervor, dass nicht ausschließlich genetische Faktoren für die Krankheit verantwortlich sind. Deshalb werden neben der Genetik auch andere Aspekte in Betracht gezogen und eine multifaktorielle Ätiologie vermutet.

Es handelt sich bei der Vererbung nicht um einfache monogene, den Mendelschen Gesetzen folgende Erbwege, sondern um komplexe polygene Verläufe, wie sie beim Diabetes oder der Koronaren Herzkrankheit beschrieben sind. Das erschwert trotz des „Humanen Genom Projekt“ die Aufklärung. Bei der Schizophrenie tragen einzelne Gene zur Erhöhung des Risikos bei. Diese sogenannten Suszeptibilitätsgene zu entschlüsseln, steht die Forschung noch am Anfang. Mit Suche nach genetischen Ursachen der Schizophrenie beschäftigten sich SCHWAB ET AL. 2003. In aktuellen Studien mit Probanden, bei denen eindeutig eine Schizophrenie diagnostiziert wurde und von denen Erbmaterial entnommen wurde, werden diese Erbmaterialien mit Gesunden in Häufigkeit und Vorkommen verglichen. Dabei wird auf Gene deren Häufigkeit in Familien mit Schizophrenie häufiger vorkommt besonders geachtet. Diese Genorte sind mittels Marker gekennzeichnet, um so besonders interessante

chromosomale Regionen darzustellen. SCHWAB SG ET AL. (2003) konnten in der Literatur neun Regionen finden. Diese sind auf den Chromosomen 1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q und 22q lokalisiert. Auf Chromosom 8p entdeckten STEFANSSON H ET AL. (2002) die Bedeutung des Neuregulin 1 in der Schizophrenie für die Expression und Aktivierung von Neurotransmittern.

Auf Chromosom 6p ist das von SCHWAB SG ET AL. (2003) UND STRAUB RE ET AL. (2002) beschriebene Dysbindin verschlüsselt, dessen Rolle für die Bildung und den Erhalt von neuromuskulären Synapsen wichtig ist. Es ist nicht beschrieben, ob dieser Faktor auch Einfluss auf die Bildung und den Erhalt zentraler Synapsen hat.

An dieser Stelle soll ein Artikel rezitiert werden, der im Juni 2005 in Neurologie und Psychiatrie erschien.:

**„Schizophrenie-Gen entdeckt.**

Australische Wissenschaftler haben ein Gen entdeckt, dass mit der Entwicklung von Schizophrenie in Zusammenhang gebracht wird. Die Forscher nehmen an, dass es sich bei dem Gen um eine bestimmte Art eines Dopamin-Rezeptor-Gen handelt. Sein Vorhandensein äußert sich durch eine übergroße Anzahl von D2-Dopaminrezeptoren. Eine Überaktivität dieser Zellen wurde bereits zuvor als wichtiger Faktor bei der Entwicklung von Schizophrenie erkannt. 'Die neuen Erkenntnisse sind sehr bedeutend, da alle Medikamente, die derzeit zur Behandlung von Schizophrenie angewendet werden, die Aktivität der D2-Rezeptoren blockieren oder vermindern', erklären die Wissenschaftler. Menschen, die besonders gefährdet sind, Schizophrenie zu entwickeln, könnten mit Hilfe eines genetischen Tests diagnostiziert werden, der das Vorhandensein der überaktiven Form des Dopamin-Rezeptor-Gens überprüft.' (*Neurologie und Psychiatrie* 06/2005)

Zwar beschreibt dieser Artikel die Ätiologie der neurochemischen Schiene bei der Schizophrenie, verdeutlicht aber, dass immer wieder Gene für die Entwicklung der Schizophrenie verantwortlich gemacht werden können.

Inwiefern die genetischen Gegebenheiten morphologische Veränderungen des Gehirns bei Schizophrenen verursachen, wie es in der Theorie der Migrationsstörungen beschrieben ist, wurde noch nicht hinreichend geklärt.

Ursächlich liegt nicht ein Hauptgen zu Grunde, sondern mehrere Gene auf verschiedenen Chromosomen, wie sie SCHWAB SG ET AL. (2003) schon präzisieren konnten. Damit griffen SCHWAB SG ET AL. eine Untersuchung nach Genloci auf, wie sie 1998 von LEVINSON DF ET AL. publiziert wurde.

Hier sind einzelne Loci, die bei Schizophrenen häufiger auftreten, mittels Marker isoliert worden. Der lange Arm des Chromosoms erhält die Bezeichnung q und der kurze Arm die Bezeichnung p. Genorte, an denen schon vorher prädisponierende Faktoren für die Schizophrenie vermutet wurden, sind hier mit weiteren Atudien aufgeführt.

Chromosom 2q (ASCHAUER HN ET AL., 1993)

Chromosom 4q (COON H ET AL., 1994; BARRIENTOS A ET AL., 1996 ;  
BLACKWOOD D ET AL., 1996)

Chromosom 9q (MOISES HW ET AL., 1995 ; NANKO S ET AL., 1993)

Chromosom 10q (DELISI LE ET AL., 1997; WILLIAMS J ET AL., 1997)

Chromosom 11q (verschlüsselt D<sub>2</sub>-Rezeptor) (MAZIADÉ ET AL., 1995)

Aus der Arbeit BAILER U ET AL. (2002) zur „Genetik der Schizophrenie“ sind Befunde genomweiter Kopplungsuntersuchungen einiger weiterer interessanter Genorte lokalisiert worden, die zur Zeit als mögliche Risikogene für die Schizophrenie diskutiert werden. Kopplungsuntersuchungen dienen der Kartierung von prädisponierten Genen. Ziel dieser Untersuchung ist es, innerhalb von Familien die gemeinsame Vererbung eines polymorphen Markers mit bekannter chromosomaler Lokalisation mit der Erkrankung nachzuweisen. Diese Regionen können also Gene enthalten, welche die Anfälligkeit an einer Schizophrenie zu erkranken erhöhen.

Hierzu zählen laut BAILER U ET AL. (2002) folgende:

Chr. 2 p (MOISES HW ET AL., 1995; DELISI LE ET AL., 1997)

Chr. 4p (COON H ET AL., 1994; DELISI LE ET AL., 1997)

Chr. 5q (STRAUB RE ET AL., 1997; WILDENHAUER BD ET AL., 1997)

Chr. 6p (MOISES HW ET AL., 1995; STRAUB RE ET AL., 1997; WILDENHAUER ET AL.  
1997)

Chr. 8p (ANTONARAKIS SE ET AL., 1996; KALSI K ET AL., 1995)

Chr. 10 p (STRAUB RE ET AL., 1997; NIMH INITIATIVE, 1999)

Chr. 10q (LEVINSON DF ET AL., 1998; WILLIAMS J ET AL., 1997; DELISI LE ET AL., 1997)

Chr. 13q (ANTONARAKIS SE ET AL., 1996; KALSI K ET AL., 1995; DELISI LE ET AL.,  
1997)

Chr 22q (ANTONARAKIS SE ET AL., 1996; MOISES HW ET AL., 1995; NIMH INITIATIVE,  
1999)

Ist der Effekt der Gene nur gering ausgeprägt oder das Allel in der Bevölkerung sehr häufig, muß bei der Identifizierung des Gens auf die Assoziationsuntersuchung zurückgegriffen werden. Ziel der Assoziationsuntersuchung ist es, durch Vergleich einer Patientengruppe mit einer Kontrollgruppe ein mit der Erkrankung assoziiertes genetisches Merkmal nachzuweisen. Diese Untersuchungen sind sehr anfällig für falsch-positive Befunde. Ein Vorteil ist aber der Nachweis auch von Genen, die nur einen geringen Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten (Polygenetisches Modell).

Ein experimenteller Nachteil ist, dass der punktförmige Nachweis die Untersuchung einer großen Anzahl geeigneter Marker (mehrere Tausend) erfordert, um das menschliche Genom systematisch zu durchsuchen. Bisher ist noch keine sicher bestätigte Assoziation mit der Schizophrenie bekannt. Hinweise für Assoziationen bestehen für das Dopamin-D3-Rezeptor-Gen und das Serotonin-2A-Rezeptor-Gen (WILLIAMS J ET AL., 1998, 1996, 1997).

Die von LEVITT JJ ET AL. (1999) festgestellte Zunahme des vermalen Volumens wird in einer vermehrten weißen Substanz begründet. Verantwortlich dafür scheint eine neuronale Fehlentwicklung zu sein, die laut FEINBERG I ET AL. (1990) im fehlerhaften Ablauf der Apoptose (programmierter Zelltod) liegt, die für die Korrektur zahlreicher Fehlverzweigungen zuständig ist. Dies geschieht im Laufe der geistigen Entwicklung mit den Verbindungen, die sich als nutzlos erwiesen. Dieser Aspekt ist möglicherweise für volumetrische Veränderungen verantwortlich und äußert sich makroskopisch in vergrößerten volumetrischen Befunden, die bei den vermalen Zonen des Kleinhirns Schizophrener gefunden wurden. Die Apoptose ist ein natürlicher genetisch programmierter Zelltod, dessen Ablauf genetisch verschlüsselt ist. Zwischen den oben erwähnten Genloci und dem genetischen Ursprung der Apoptose ist noch keine sichere Kausalität bewiesen worden. Hier bleibt die experimentelle Untersuchung der Risikopatienten auf hirnvolumetrische Merkmale die Methode der Wahl, um besonders auffällige Merkmale zunächst zu isolieren. Sollten diese Merkmale genetischer Kausalität sein, werden diese Strukturveränderungen vermutlich auch bei den Verwandten nachweisbar sein, wenn sie mit einer hohen Penetranz und einer deutlichen Darstellung auftreten. Welche Strukturenveränderungen am konsistentesten bei Patienten nachgewiesen werden konnten, ist weiter unten aufgeführt.

Eine Zusammenfassung neuerer Ergebnisse implizieren pathologische Kausalitäten bisher lediglich auf der neurobiochemischen Schiene.

Die Neurobiochemie kann durch frühe mütterliche Verhaltensweisen bei den Kindern langfristig verändert werden. PALLY R (2002) beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Einfluss verschiedener Neurotransmitter und Persönlichkeitsstörungen. Durch tierexperimentelle Ansätze konnte gezeigt werden, dass sorgsame mütterliche Verhaltensweisen lebenslange physiologische und verhaltensbiologische Effekte induzieren können. Diese Effekte können genetisch vermittelt durch Genexpression reguliert werden. Dies geschieht, indem das Verhalten der Mütter Substanzen bei den Kindern frei setzt, die einen Einfluss auf die genetische Aktivität ausüben. GUNNAR ET AL. (2003) beschrieben diese Mutter-Kind-Interaktion bei Menschen auf Basis der Stresshormonaktivität in den frühen Jahren der Entwicklung. Der Effekt der Genexpression war auch Gegenstand der

Untersuchungen von KONARSKI JZ ET AL. (2005). Sie schildern die Atrophie des Zerebellums als unspezifischen Effekt auf Stresshormone, auf welche der Vermis empfindlich reagiert. Dies ist der Fall, weil hier in der Entwicklungsphase eine besonders hohe Dichte an Glukokortikoid-Rezeptoren existiert (PAVLIK A ET AL., 1984). Dieser Mechanismus könnte auch durch das Verhalten von Eltern schizophrener Kinder induziert worden sein.

### **1.2.3. Schwangerschafts- und geburtsabhängige Einflussfaktoren**

Ein wichtiger Risikofaktor bleibt die familiäre Belastung durch die Mitgabe des genetischen Materials. Das Krankheitsrisiko kann schon durch fieberhafte Erkrankungen, Blutungen oder Plazenta-Anomalien in der Schwangerschaft im Mutterleib erhöht werden, das zum Sauerstoffmangel beim Ungeborenen führt (BOOG G, 2004; NOLL R, 2004). Aber auch Hirnentzündungen durch Viren oder Bakterien können beim Neugeborenen einen Sauerstoffmangel verursachen, die mit ähnlichen Auswirkungen auf das Risiko zu Buche schlagen. Zu diesen Theorien existieren aber noch wenig Untersuchungen. Das Durchblutungsdefizit, im Zusammenhang mit dieser pränatalen Morbidität und damit der pränatale Sauerstoffmangel, kann nur schwer in dieser Phase untersucht werden, was natürlich auch ethisch kaum vertretbar ist. NOLL R (2004) erwähnte in seinem Historischem Review, dass zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts EMIL KRAEPELIN und andere Wissenschaftler nach den Ursachen der „Dementia praecox“ suchten. Sie spekulierten, dass autotoxische Produkte aus Körperteilen, wie Mund oder Darm, oder virale Infektionen des Gehirns für den Ausbruch verantwortlich sind. Neuere Untersuchungen über pränatale Infektionen von GILMORE JH ET AL. (2004) erkannten den ungünstigen Einfluss der Infektion auf das Risiko der Schizophrenie. Sie vermuteten, dass die inflammationsbedingten Zytokine der Mutter in der Entwicklung der Neurone einen negativen Effekt verursachen. Insbesondere wurden die Wirkungen von IL-1 beta, TNF-alpha und IL-6 auf die Ausbildung von neuronalen Dendriten, deren Längenwachstum und Synapsenbildung untersucht. Im Ergebnis dieser Studie erkannte man eine signifikante Reduktion der Dendriten um 14 %-24 %, der Synapsen um 28 % - 37 % und der Dendritenlänge der Neuronen um 25 % - 30 %. Damit wird auch der Einfluss der plazentagängigen Zytokine auf der Entwicklung der kortikalen Verbindungen während der Embryonalphase des Gehirns erklärt. Hier kann neuropathologisch der Risikoanstieg für Schizophrenie vermutet werden. Es ist nicht bekannt, ob sich hier auch ein volumetrischer Effekt darstellt.

Allerdings ist nur allgemein über morphologische Veränderungen des Zerebellums berichtet worden, welche im Zusammenhang mit perinatalen Komplikationen stehen (NASRALLAH HA ET AL., 1991). Vermale Strukturen wurden in der Studie als vergrößert nachgewiesen.

Hypoxische Ereignisse werden als Grund für diese neuronalen Defizite in der Entwicklung angenommen. Hinweise hierfür konnten in einer Studie von REES S ET AL. (1998) dargestellt werden. In aktuellen Studien, wie zum Beispiel von SARGENT MA ET AL. (2004), konnten immer wieder morphologische Veränderungen des Zerebellums nachgewiesen werden. Diese Veränderungen sind aber sehr inkonsistent. So gibt es häufig Überlappungen mit morphologisch gesunden Befunden.

#### **1.2.4. Einfluss von Cannabis auf die Entstehung der Schizophrenie**

Zahlreiche Beobachtungen hinsichtlich des Drogenkonsums lassen Hinweise erkennen, dass vor allem Cannabiskonsum im Jugendalter eine schizophrene Krankengeschichte verursachen kann. Diese Beobachtungen wurden 2004 publiziert. In den Studien von GASZNER P ET AL. (2004) und HALL W ET AL. (2004) wurden Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und der dadurch induzierten Psychosen oder des Erstauftretens der Schizophrenie untersucht. Sie kamen auf signifikante Ergebnisse, die den Zusammenhang stützen. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es eher auf volumetrische Veränderungen zu achten, die unter dem Einfluss von Cannabis entstehen oder entstanden sein könnten.

Der Zusammenhang zwischen Cannabis und der Schizophrenie hinsichtlich der Volumetrie wurde von AASLY J ET AL. (1993) untersucht. In dieser Studie konnten hirnvolumetrische Veränderungen des Vermis nachgewiesen werden. Neben dem Cannabiskonsum beeinflusst aber auch der Alkoholkonsum die Hirnmorphologie. Im Zusammenhang mit dem Drogengenuss spielen sicher auch soziale Faktoren eine große Rolle für die Entstehung der Krankheit. Es ist weiterhin schwierig, eine Drogenanamnese zu erheben, die im Ergebnis auf die ganze Gruppe einheitlich ist. Es gibt Probanden, die nur einmal Kontakt zu Drogen hatten. Wiederum andere konsumieren regelmäßig Drogen. Auch der Einfluss von Alkohol ist erwähnt worden, der in der vorliegenden Arbeit nicht beachtet wurde. Da diese Schwierigkeiten bestehen, soll der Einfluss von Cannabis zwar berücksichtigt, aber nur am Rande aufgeführt werden.

Die genauen biochemischen Prozesse sind bei dem Zusammenhang zwischen Cannabis und der Schizophrenie noch unzureichend untersucht.

Es besteht auch die Theorie, dass der Cannabiskonsum der Selbstbehandlung von Negativsymptomen dient, die schon vorher vorhanden waren (FERDINAND RF ET AL., 2005).

Diese Annahme vertreten auch REY JM ET AL. (2004). In ihrer Review-Studie untersuchten sie die mangelnde Wahrnehmung der Jugend für den schädlichen Einfluss von Cannabis. In neueren Studien fanden REY JM ET AL., dass gelegentlicher Cannabiskonsum genutzt wird, um depressive oder psychotische Symptome zu lindern. Das mag der Grund für den breiten unkritischen Genuss der Droge sein. Dieser „selbstheilende“ Effekt ist aber nur kurzfristig. Es ist bewiesen, dass der längere regelmäßige Gebrauch vom Cannabis sich in der Adoleszenz negativ auswirkt.

### **1.3. Befunde in der Schizophrenieforschung**

#### **1.3.1 Hirnmorphologische Befunde in der Schizophrenieforschung**

Postmortale Volumenunterschiede waren in der Schizophrenieforschung die ersten Versuche, hirmorphologische Unterschiede bei Patienten mit Schizophrenie zu finden.

Solche Vermutungen wurden erstmals von EMIL KRAEPELIN (1893) und EUGEN G BLEULER (1911) aufgestellt. Andere Wissenschaftler glaubten, es handelte sich bei der Schizophrenie lediglich um eine funktionelle Störung ohne organisch-morphologisches Korrelat des Gehirns. JOHNSTONE EC ET AL. wiesen jedoch im Jahre 1976 durch Computertomographie vergrößerte laterale Ventrikel bei Patienten mit Schizophrenie nach. Genauere Untersuchungsbedingungen brachte in den 80er Jahren das MRT mit sich. Mit den MRT-Verfahren gelang die Darstellung der grauen Substanz. In den letzten Jahrzehnten konzentrierte sich darum die Schizophrenieforschung neben den Befunden der Hirnabweichungen auch auf andere kortikale Strukturen der Patienten. ANDREASEN NC beschrieb den Verlauf der Forschung in drei Phasen. Zu Beginn versuchte man, wie schon oben erwähnt, das organische Korrelat der Schizophrenie mittels computertomographischer Darstellungen zu suchen. Dieses gelang aber nur bedingt. Einige unspezifische Differenzen von der Norm wurden zwar gefunden, dies betraf vor allem die Vergrößerung des Ventrikelraumes (JOHNSTONE EC ET AL., 1976; WEINBERGER DR ET AL., 1979; ANDREASEN NC ET AL., 1982, 1990).

Eine unmittelbare Beziehung zwischen den Symptomen zu knüpfen und deren Lokalisation zu finden, war Substrat der zweiten Phase. Die Neurologie und die Neurophysiologie unternahmen große Anstrengungen, die Symptome anhand der Veränderungen zu erklären. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Negativsymptomatik in Beziehung zum präfrontalen Kortex steht (ANDREASEN NC ET AL., 1990).

In der letzten Zeit befasste sich auch zunehmend die Lernpsychologie mit dem Problem. Es besteht die Annahme, dass die Aufgaben im Gehirn verteilt sind und in verschiedenen Lokalisationen durch Kreisläufe in einem komplexen System verarbeitet werden (RUMELHART DE AND MCCLELLAND JL, 1986; GOLDMAN-RACKIC PS, 1988). Gegenstand dieser Hypothese ist es, die Grundlagen der kognitiven Prozesse bei Schizophrenen zu erforschen, die sich aus den Symptomen erklären. Während also die Neuroanatomie nach dem Herd der Krankheit sucht, steht die Frage der neuen Forschungsrichtung: Welche Hirnentwicklungen erklären die Symptome?

Dieser Weg hat einige Vorteile in Anbetracht der Vielzahl der Symptome, die ein Patient zeigen kann. Außerdem deckt sich die Annahme der multimodalen Modelle mit den neuesten neurowissenschaftlichen Erkenntnissen und deren funktionellen Karten.

Bei Postmortem-Untersuchungen konnten auf der makroskopischen Ebene etliche neuropathologisch-anatomisch feststellbare krankhafte Veränderungen des Gehirns schizophrener Patienten beobachtet werden. Hierbei wurde aber kein eindeutiges pathologisches Substrat in einer bestimmten Hirnregion, analog z.B. dem Morbus Parkinson oder der Chorea Huntington, identifiziert. Der klinischen Heterogenität der Schizophrenie entsprechend, fanden sich post-mortem vielfältige pathomorphologische Auffälligkeiten in differenten Hirnregionen. Es stellte sich jedoch ein hoher Überlappungsbereich mit den Befunden der Kontrollpersonen dar, so dass im Einzelfall die Diagnose Schizophrenie nicht anhand solcher Merkmale neuropathologisch "bestätigt" werden kann. Gruppenstatistische Zuordnungen ergaben jedoch bei volumetrischer Ausmessung der Hirnregionenunterschiede mit einer diskreten Erweiterung der Sulci und Verschmälerung der Gyri sowie einer Erweiterung des Ventrikelsystems bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (FALKAI P ET AL., 2001). Diese ersten Befunde ließen sich durch die derzeit eingesetzten computergestützten Bildanalyse-Verfahren mit größerer Genauigkeit bestätigen.

Die CT-Technik wurde durch die Magnetresonanztomographie (MRT) abgelöst, die eine höhere Auflösung und bessere Darstellung der verschiedenen Gewebearten bietet. Die T1-Gewichtung bietet einen guten Kontrast bei der Darstellung von weißer und grauer Substanz, so dass kortikale und subkortikale Strukturen volumetrisch bestimmt werden können. Die duale Echo-Sequenzen mit T2-Gewichtung und Protonengewichtung sind dagegen besonders hilfreich in der Differenzierung von Liquorzerebrospinalräumen (CSF) von grauer und weißer Substanz. Zur Erfassung der volumetrischen Veränderungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen werden derzeit insbesondere computergestützte Bildanalyse-Verfahren mit verbesserten Segmentierungsalgorithmen bei der strukturellen



Magnetresonanztomographie eingesetzt. Es konnten in ca. 43 % aller Studien von 1994 bis 2000 eine Abnahme des Gesamtvolumens des Gehirns bei schizophrenen Patienten gezeigt werden, wobei die Abnahme der grauen Substanz im Temporallappen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Amygdala und superiorer temporaler Gyrus) und im Frontallappen am stärksten ausgeprägt war (SCHMITT A ET AL., 2001).

Die folgende Tabelle (Tab. 2) zeigt eine Übersicht über mehrere Studien mit Veränderungen gegenüber einer Kontrollgruppe (positiv) und Studien ohne signifikanten Unterschied (negativ). In einer Meta-Analyse aller Studien von 1988 bis 1998 wurde die größte Volumenreduktion im Bereich der Amygdala, des Hippocampus, des Gyrus parahippocampalis auf beiden Seiten und des linken anterioren Gyrus temporalis superior festgestellt (WRIGHT IC ET AL., 2000).

**Tab. 2:**

<b>Struktur</b>	<b>Studienanzahl</b>	<b>Positiv</b>	<b>Negativ</b>
<b>Ventrikel</b>			
Dritter Ventrikel	14	71,4 %	28,6%
Seitenventrikel	28	96,5 %	3,5 %
<b>Kortikale Strukturen</b>			
Temporallappen	20	70 %	30 %
Gyrus temp. Sup.	25	76 %	24 %
Hippocampus	26	73 %	27 %
Planum temporale	12	66,6 %	33,3 %
Frontallappen	27	70,4 %	29,6 %
<b>Subkortikale Strukturen</b>			
Thalamus	11	63,6 %	36,4 %
Basalganglien	14	78,6 %	21,4 %
Corpus callosum	7	57,1 %	42,9 %
Cerebellum	5	60 %	40 %

*Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-Analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157: 16-25*

#### 1.3.1.1. Volumetrische Befunde Schizophrener bei Ventrikel, Temporallappen, Frontallappen, Thalamus, Hippocampus und der Amygdalla

Die Befunde der Ventrikelgröße waren die ersten Hinweise auf hirmorphologische Veränderungen bei der Schizophrenie, die schon JOHNSTONE EC ET AL., 1976 durch Computertomografie in Form vergrößerter lateraler Ventrikel fand. Im REVIEW VON LAWRIE SM AND ABUKMEIL SS, 1998 fanden sich diese Ergebnisse in den meisten Studien. Bei Männern konnten deutlichere Ergebnisse beschrieben werden als bei Frauen. Die Ventrikelgröße ist das am besten untersuchte Substrat der Hirnmorphologie. Die weiteren Strukturen zeigen inkonsistentere Ergebnisse, wie es in der obigen Tabelle 2 sichtbar ist.

### 1.3.1.2. Befunde Schizophrener beim Kleinhirn

Volumetrische Befunde des Kleinhirns bei Schizophrenen sind noch nicht sehr zahlreich in der Literatur vertreten. Aber es gibt Hinweise auf Veränderungen einzelner Strukturen des Kleinhirns. Dabei sollen die beiden Hemisphären, der Vermis und das gesamte Kleinhirnvolumen, betrachtet werden.

SZESZKO PR ET AL. (2003) wiesen in der Studie den Zusammenhang zwischen Kleinhirnvolumen und der Schizophrenie nach. Sie postulierten, dass größere Volumina mit den besseren funktionellen Eigenschaften bei den Gesunden korrelieren. Diese Ergebnisse wurden vor allem der Rolle des Zerebellums bei höheren kognitiven Funktionen zugeschrieben.

Die Frage, ob diese Befunde dynamischer Natur sind und sich im Krankheitsverlauf verändern, war Gegenstand der Untersuchung von KELLER A ET AL. (2003). Sie wiesen einen signifikanten progressiven Verlust der zerebellären Strukturen während der Adoleszenz nach. Deutlich sind diese Beobachtungen bei Patienten der frühen Form der Schizophrenie („childhood-onset-schizophrenia“).

Bei Verwandten Schizophrener besteht auf Grund der genetischen Prädisposition ein höheres Risiko an Schizophrenie zu erkranken. THOMPSON PM ET AL. (2000) wiesen kognitive Defizite, wie sie bei Schizophrenen zu finden sind auch bei ihren Verwandten nach.

Zerebelläre volumetrische Veränderungen bei den Verwandten konnten weder 1999 von LAWRIE SM ET AL. noch 2000 von STAAL WG ET AL. nachgewiesen werden.

Isoliert betrachtet konnten Veränderungen der Hemisphären nachgewiesen werden. VOLZ HP ET AL. (2000) beschrieben ein reduziertes Volumen der linken Kleinhirnhemisphäre und auch des Vermis. 1999 kamen LEVITT JJ ET AL. auch zu diesem Ergebnis.

Betrachtet man alle Befunde, ergibt sich ein sehr inkonsistentes Bild der Ergebnisse. JOYAL CC ET AL. (2004) konnten keine Veränderungen der Hemisphären und des Vermis bei Schizophrenen erkennen.

LOEBER RT ET AL. (2001), OKUGAWA G ET AL. (2003) wiesen hingegen eine Verkleinerung der vermalen Strukturen nach.

Diese Inkonsistenz spiegelt sich auch in der IC WRIGHT'S Meta-Analyse von 2000 (Tab. 2) wider.

### 1.3.2. Befunde Schizophrener bei der Händigkeit

Der Einfluss der Händigkeit scheint auch ein Faktor zu sein, der mit der Schizophrenie in Zusammenhang steht. BOKLAGE CE vermutete diesen Zusammenhang schon 1977. Er

beschrieb ein höheres Risiko für linkshändige Zwillinge Schizophrener, ebenfalls eine Schizophrenie zu bekommen. Eine Kausalität zwischen der Händigkeit und der Schizophrenie ist jedoch nicht nachgewiesen.

### **1.3.3. Psychopathologische Befunde in SANS, SAPS und SPQ**

Der sogenannte SPQ oder Schizotypal Personality Questionnaire ist eine Selbsteinschätzung der neun Symptomenkomplexe, wie sie folgend beschrieben sind. Die Referenzideen beinhalten die Symptome, die den Schizophrenen glauben lassen, dass sich die Geschehnisse der Umgebung auf ihn beziehen. Die ungewöhnlichen Glaubensinhalte und das magische Denken beschreiben mehr den Glauben an Übersinnliches und den Glauben an Beeinflussungserlebnisse. Beispiele hierfür sind Hellsehen oder der Aberglaube. Die in der Schizophrenie oft vorhandenen Halluzinationen und das Hören von Stimmen ist im SPQ unter dem Item der ungewöhnlichen Wahrnehmungen subsummiert. Argwohn oder wahnähnliche Vorstellungsinhalte soll die misstrauische Stimmung der Schizophrenen gegenüber anderen Menschen beschreiben. So haben Erkrankte zum Beispiel oft den Eindruck, dass die anderen über sie reden.

Von den Mitmenschen wird das Verhalten oder das Auftreten Schizophrener oft als etwas ungewöhnlich oder exzentrisches wahrgenommen. Dieser Eindruck ist ein weiterer Punkt des Symptomenkomplexes des SPQ. Weiterhin ist die ungewöhnliche Sprache der Schizophrenen aufgeführt. Sie werden oft von ihren Mitmenschen nicht verstanden, weil sie nicht das ausdrücken können, was sie zu sagen versuchen. Es kann sein, dass neue Wörter gebildet werden (Neologismen) oder inhaltlich leicht vom Thema abgeschweift wird.

Der Affekt der Schizophrenen ist ebenfalls oft beeinträchtigt. Hier werden die Eindrücke des Probanden beurteilt. Es wird auf die Kompetenzen des Probanden in der Gefühlsebene eingegangen, ob er Gefühle gut äußern kann, oder ob er von anderen als distanziert erlebt wird. Ein weiteres Problem gestaltet sich deshalb für den Probanden auch im Kontakt mit seinen Mitmenschen. Dies äußert sich bei Schizophrenen oft in Angst und Vermeidungsverhalten. Sie fühlen eine innere Spannung, wenn sie unter vielen Menschen sind. Das führt dazu, dass kaum eine Bindung zu engen Freunden aufgebaut werden kann. Sie bleiben bei geselligen Anlässen oft im Hintergrund und erleben soziale Isolation. Diese Merkmale werden in Standardfragen Punkt für Punkt abgefragt und mit den Normwerten verglichen.

Der Normwert ergab sich aus einer gesunden Kohorte von 665 Studenten, dem der SPQ-G, die deutsche Version des SPQ (KLEIN C ET AL., 1997), zu Grunde gelegt wurde.

JAHN T ET AL. (1995) und KLEIN C ET AL. (1996a,b) haben in diesen Bereichen Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Schizophrenen festgestellt, weshalb die SPQ-Werte auch als Validitätskriterium für die Schizophrenie veranschlagt werden können. Hohe Werte im SPQ bezeichnen ein hohes Maß an schizotypischer Persönlichkeit, die bei Schizophrenen sowohl in dieser Arbeit, als auch in anderen Arbeiten (ROSSI A ET AL., 2002; KLEIN C ET AL., 1996 a,b) gemessen wurden.

## **1.4. Die Bedeutung des Kleinhirns bei der Schizophrenie**

### **1.4.1. Entwicklung, Anatomie und Funktion des Kleinhirns**

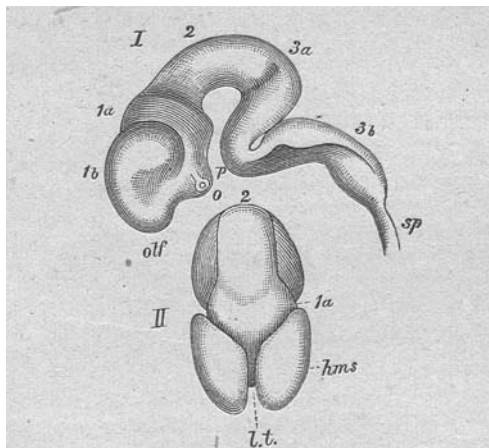
Das Kleinhirn koordiniert präzise Bewegungen, hilft beim Hören von Sprache und bei anderen geistigen Leistungen. Mit dem streng geometrischen Schaltplan seiner Nervenzellen erkennt es offenbar kleinste Zeitunterschiede zwischen eintreffenden Signalen.

Das Kleinhirn stellt einen sehr alten Hirnanteil dar, der beim Menschen etwa ein Drittel größer ist, als bei den nicht menschlichen Primaten (PASSINGHAM RE, 1975). Das Volumen des Kleinhirns entspricht etwa einem Sechstel der Größe des Großhirns. Ausgebreitet ist die Oberfläche aber die gleiche. Nimmt man die Oberfläche als Maß für die Informationsverarbeitungskapazität, dann kann man vermuten, dass das Kleinhirn zwar andere aber ähnlich komplexe Aufgaben erfüllt wie das Großhirn, was neuere Untersuchungen auch bestätigen. Außerdem vereinigt das Zerebellum mit rund 100 Milliarden Neuronen etwa fünf mal mehr Zellen wie das Großhirn mit etwa 20 Milliarden.

Die Entwicklung des Gehirns beginnt mit der Entwicklung des Neuralrohrs. Dieses gliedert sich bald in ein Vorderhornbläschen, ein Mittelhirnbläschen und ein Hinterhornbläschen. Das letztere zerfällt durch Einschnürung in ein Hinterhorn und ein Nachhorn. Das Hinterhorn bildet damit die Grundlage des Isthmus, der Brücke und des Kleinhirns. Das folgende Längenwachstum führt zu einer Krümmung des Neuralrohres in sagittaler Ebene. (Abb. 2)

## Abbildungen aus Rauber Kopsch Lehrbuch für Anatomie

Abb. 2:

**Gehirn eines sieben Wochen alten menschlichen Fetus**

Vergrößerung 3:1; I von der linken Seite; II von oben betrachtet  
 1a Zwischenhirn oder primäres Vorderhirn; 1b Endhirn;  
 o Sehnerv; hms Hemisphärenblase; lt Schlußplatte; 2 Mittelhirn;  
 3a sekundäres Hinterhirn (Cerebellum); p Brücke und Brücken-  
 krümmung; 3b Nachhirn (Medulla oblongata); sp Rückenmark;  
 olf Riechlappen

Abb. 3:

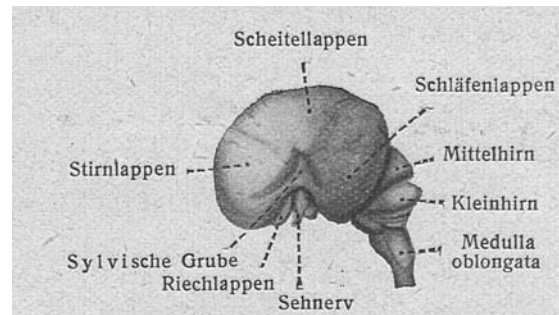
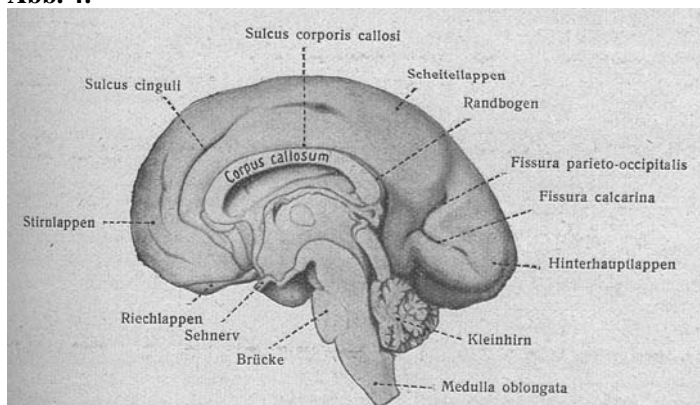


Fig. 135.

**Fig. 135. Gehirn eines menschlichen Fetus aus der Mitte des dritten Monats, von der linken Seite gesehen ( $\frac{1}{1}$ ). (Nach G. Retzius.)**

**Gehirn eines 10 Wochen alten menschlichen Fetus**

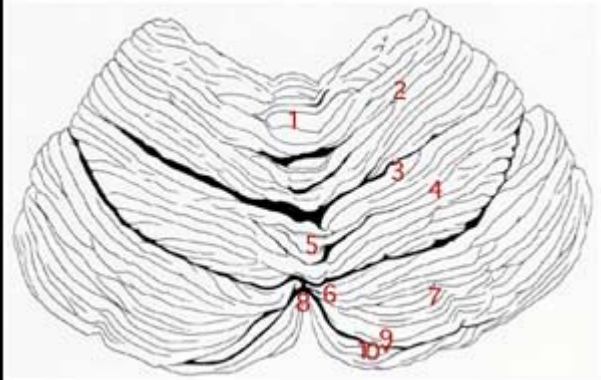
Abb. 4:

**Mediale Fläche der rechten Hemisphäre eines menschlichen Fetus aus dem Anfang des sechsten Monats; 1:1**

An der Krümmung dorsal des Mittelhirns, der sogenannten hinteren Scheitelkrümmung, geht es in das Kleinhirn und die Pons über, an die sich das Nachhirn, der Spinalteil, anschließt. (Abb. 3) Durch eine Proliferation am Dach des vierten Ventrikels bildet sich die Kleinhirnplatte. Ab dem dritten Monat kann man das Kleinhirn in Struktur und Form schon vom Mittelhirn und Medulla oblongata abgrenzen. In den folgenden Monaten bilden sich die Foliae (Faltung) und die einzelnen Lappen aus zum endgültigen Organ. (Abb. 4) Allerdings findet noch während der ersten ein bis zwei Lebensjahre eine Weiterentwicklung statt, in der die Bahnen der Neuronen durch Proliferation und Migration reifen.

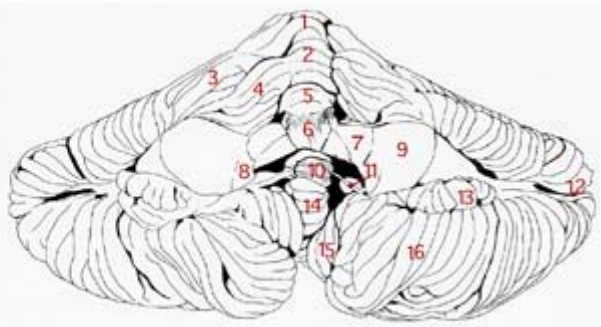
Abbildung aus „Virtual Hospital“ The Human Brain: Chapter 3: The Cerebellum (TERENCE H. WILLIAMS; NEDZAD GLUHBEGOVIC; JEAN Y. JEW)

**Abb.5: Zerebellum: Superiore Ansicht**



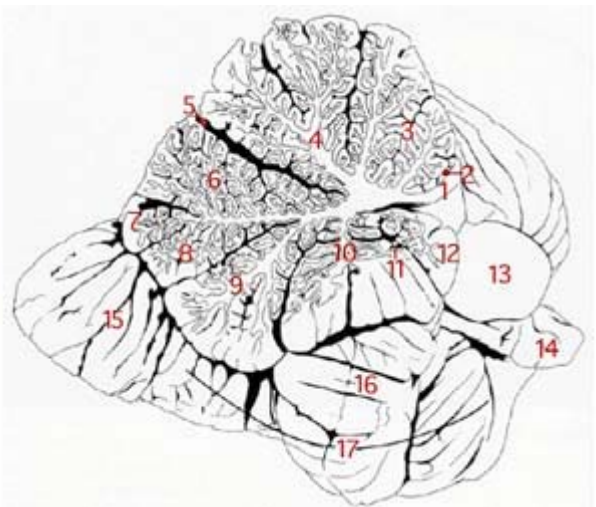
1. Kulmen 2. Quadrangularer Lobulus 3. Primäre Fissur 4. Lobulus simplex 5. Deklivus 6. Folium des Vermis 7. Superiorer semilunarer Lobulus 8. Tuber des Vermis 9. Horizontale Fissur 10. Inferiöer semilunarer Lobulus

**Abb.6: Zerebellum: anteroinferiore Ansicht**



1. Kulmen 2. Zentraler Lobulus 3. Quadrangularer Lobulus 4. Ala des zentralen Lobulus 5. Lingula des Vermis 6. Superiores medulläres Velum 7. Superiorer zerebellärer Pedunkulus 8. Inferiöer zerebellärer Pedunkulus 9. Mittlerer zerebellärer Pedunkulus 10. Nodus 11. Inferiores medulläres Velum 12. Horizontale Fissur 13. Flokkulus 14. Uvula des Vermis 15. Tonsille des Zerebellums 16. Biventraler Lobulus

**Abb.7: Zerebellum: sagittale Ansicht Vermis**



1. Superiores medulläres Velum 2. Lingula 3. Zentraler Lobulus 4. Kulmen 5. Primäre Fissur 6. Deklivus 7. Folium des Vermis 8. Tuber des Vermis 9. Pyramide des Vermis 10. Uvula 11. Posterolaterale Fissur 12. Nodus 13. Mittlerer zerebellärer Pedunkulus 14. Flokkulus 15. Inferiöer semilunarer Lobulus 16. Tonsille 17. Biventraler Lobulus

Der spanische Anatom SANTIAGO RAMON CAJAL beschrieb zum ersten Mal die einzelnen Zelltypen und deren Aufteilung in drei Schichten. Jede Schicht weist besondere Kontakte und

Zelltypen auf. Die Purkinjezellen (böhmischer Physiologe Johannes E. PURKINJE 1787- 1869) ordnen sich exakt in der nach ihnen benannten Schicht als einzige Neuronen, die Informationen aus der Rinde zu den Kernen leiten. Die Ausläufer der Zellen ragen als Dendritenbaum in die oberste Schicht hinein und verzweigen sich senkrecht zu den Foliae der Kleinhirnrinde. Die Purkinjezellen erhalten ihre Informationen von den Körnerzellen aus der Körnerschicht. Die Fortsätze der Körnerzellen ziehen ebenfalls in die äußerste Schicht und gabeln sich dort wie ein „T“. Dort ziehen sie parallel zu den Foliae und durchdringen den Dendritenbaum mehrerer hundert Purkinjezellen. Weitere Zellen sind noch beteiligt, deren Signale hemmender Natur sind. Die Kletterfasern aus dem Stammhirn steigen unter Astbildung bis in die graue Substanz empor, wo sie mit den Dendritenbäumen der Purkinjezellen assoziieren und überaktivierte Signale verhindern sollen.

Funktionell ist das Zerebellum ein sensorisches Integrationszentrum für das somatosensible und vestibuläre System. Die Aufgabe liegt in der Aufarbeitung der Informationen für die Motorik. Die zerebellären Efferenzen ziehen entweder zum Hirnstamm oder über den venterolateralen Thalamuskern zur motorischen und prämotorischen Hirnrinde des Frontallappens. Das Kleinhirn ist in drei Funktionszonen unterteilt: den medial gelegenen Vermis, die Pars intermedia (neben dem Vermis) und die Pars lateralis der Kleinhirnhemisphären. Diese Zonen projizieren auf drei ihnen zugeordnete Kleinhirnkern: den Nucleus fastigii, den Nucleus globiformis und Nucleus dentatus. Jede der drei zerebellären Funktionszonen hat eine gesonderte Bedeutung. Der Vermis und Flokkulus erhalten ihre Afferenzen vorwiegend vom vestibulären und visuellem System und projizieren über den Nucleus fastigii zurück zu den Vestibulariskernen. Die Pars intermedia erhält starke spinozerebelläre Afferenzen und projiziert über den Nucleus globiformis zum Nucleus ruber und zum oralen Hirnstamm. Der größte Teil der Kleinhirnhemisphären, die Pars lateralis, gibt über den Nucleus dentatus den wesentlichen Teil der zerebellothalamokortikalen Projektion ab. Hinzu kommen Rückprojektionen zum Pons und zur unteren Olive. Funktionell ergibt sich aus diesem etwas vereinfachten Schema, dass die mittlere Zone für die Gleichgewichtsregulation sowie die Gang- und Standkontrolle, die intermediäre Zone für die reflektorische Regulation der Stützmotorik und die laterale Region für die Abstimmung der Feinmotorik zuständig ist. Zusätzlich spielt das Kleinhirn eine zentrale Rolle für die Okulomotorik, insbesondere mittels Paraflokkulus und Nodulus.

Funktionell ist das Kleinhirn ein Kontrollorgan für die Position und Zustand der Muskeln, Sehnen und Gelenke. Zusätzlich dient es dem Gleichgewichtszustand und der Okulomotorik aus dem Archizerebellum (phylogenetisch alte Teile des Zerebellums) und ist an der

Konzeption von Bewegungsprogrammen des Neozerebellums (phylogenetisch junge Teile des Zerebellums) beteiligt. Aktuelle Studien nach ist das Kleinhirn auch mit dem retikulären System, dem Hypothalamus (autonome Funktionen und emotionaler Ausdruck), dem limbischen System (Gefühlserfahrung und Gefühlsausdruck), dem paralimbischen Kortex und Assoziationskortex (kognitive Dimension des Affektes) verbunden (SCHMAHMANN JD).

#### **1.4.2. Die Theorie der „cognitiven Dysmetria“**

Die Anzahl der Defizite bei schizophrenen Kranken gehen von Wahrnehmung, Folgerungen, Auffassungsgabe, Sprache, motorischer Aktivität, der sozialen Interaktion und der Gefühle über einen ausgedehnten Bereich im Leben. Die Bedeutung der motorischen Abweichungen bei Patienten gegenüber gesunden Kontrollen wurde schon mit Tandemaufgaben oder der Dysdiadochokinese früh erkannt. Die Wirkung der Neuroleptika spielt heute sicher eine Rolle bei der Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten, obwohl die neueren selektiveren Neuroleptika weniger dieser Nebenwirkungen zeigen. Allerdings existieren auch schon Erkenntnisse darüber aus der Zeit vor den Neuroleptika. KRAEPELIN E ET AL. beschrieben sie schon um 1919 und SHAKOW D ET AL. machten 1936 diese Beobachtung. Ursachen hierfür werden in Störungen der Koordination, der Unfähigkeit der Selektion von Informationen und deren Wiedergabe angenommen. Von der Lokalisation wurde mittels PET und MRT zunächst der präfrontale Kortex als verantwortliche Struktur lokalisiert. Mit modernen Untersuchungsmöglichkeiten konnte die Vermutung anhand regionaler zerebraler Blutflussmessungen (rCBF) von WISER AK (1998) verifiziert werden. Während des Erinnerungstests, in dem sich die schizophrenen und gesunden Probanden Wörter merkten, konnte die Durchblutung im präfrontalen Kortex, im Precuneus (präfrontale Struktur) und im Zerebellum mittels Positronen-Emission-Tomographie (PET) gemessen werden. Das Ergebnis der Studie zeigte keinen Anstieg der Flussvolumina in den untersuchten Strukturen bei den Patienten, im Gegensatz zu den Kontrollen. Die Minderfunktion in dem kortikozerebellaren System bei den Patienten wird als Ursache der mangelhaften Koordination geistiger Aktivität gesehen. Eine Positron-Emission-Tomographie-Studie von CRESPO-FACORRO B ET AL. (1999) kam zu ähnlichen Ergebnissen. 13 Gesunde und 14 Schizophrene wurden einem Erinnerungstest für Wörter und für einen Text unterzogen. Während dieser Aufgabe wurde der regionale Blutfluss im rechten anterioren Zingulum, im rechten Thalamus und in beiden Zerebellumhemisphären gemessen. Im Ergebnis der Studie war ein erniedrigter Blutfluss bei den Schizophrenen während des Erinnerungstests bei den Worten zu beobachten. Betroffen davon sind der dorsolaterale präfrontale Kortex, der bilaterale mediale frontale Kortex, die



linke supplementäre motorische Area, der linke Thalamus, die linke Hemisphäre des Zerebellums, der anteriore Vermis und der rechte Cuneus (präfrontale Struktur). Das Resultat dieser Studie ergab eine Dysfunktion der kortiko-zerebello-thalamo-kortikalen Achse bei kognitiven Belastungstests.

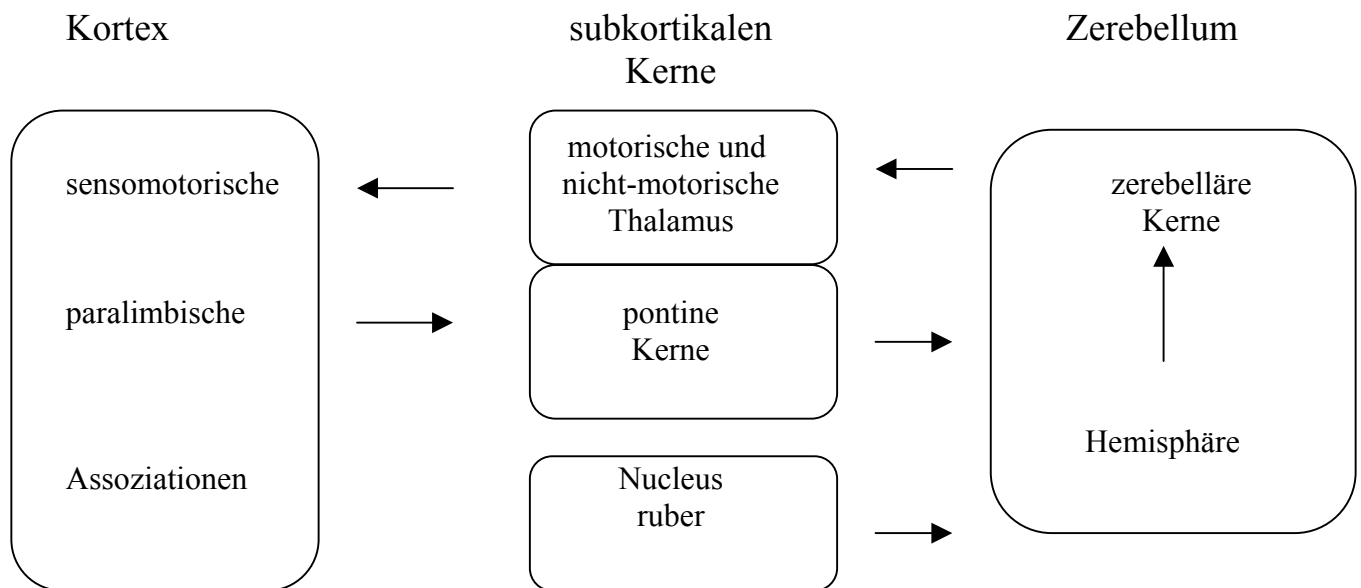
Um die Kausalität der Defizite in einem Begriff darzustellen prägte ANDREASEN NC die Bezeichnung der „cognitiven Dysmetria“.

Die „kognitive Dysmetrie“ beinhaltet die Strukturen des Frontallappens, des Thalamus und des Kleinhirns, die untereinander in Beziehung stehen.

Der Begriff „Dysmetria“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „mangelhafte“ (dys) „Maß“ oder „Ausmaß“ (metron). Das Wort „metron“ bezieht sich damit auf das Ausmaß von Zeit und Raum, indem der Mensch agiert und sein Verhältnis zu sich selbst, den anderen und den Objekten um sich herum. Diese Fähigkeit sich in der Umgebung, in der er sich bewegt, zu orientieren, ist abhängig von der Wahrnehmung, Erinnerungen und der Vorstellung. Als Ergebnis dieser Informationen und deren adäquater Verarbeitung und Umsetzung sind das flüssige Formen von Handlungen und auch von Gefühlen möglich. Folglich liegt die Ursache der Dysfunktion eher in den geistigen Abläufen, die der Handlung voraus gehen. Demnach erklärt sich die „kognitive Dysmetrie“ als Defizit auf der Seite der Koordination von Handlungen durch mangelnde Selektion von überflüssigen Informationen (ANDREASEN NC). Die Symptome der Schizophrenie können als Ergebnis der Flut von unzureichend verarbeiteten Impulsen angesehen werden, die sich in Halluzinationen, Wahn, Sprachstörungen und unlogischen Verhalten und Denken äußern.

Das anatomische Korrelat der „cognitiven Dysmetria“ durch die Vernetzung des frontalen Kortex über den Thalamus und die Pons mit dem Zerebellum beschrieben HOLMES G (1939) und MIDDLETON FA UND STRICK PL (1994) in ihren anatomischen Arbeiten über das Zerebellum und die Basalganglien. (Abb. 8) Ihre Ergebnisse sind das Resultat intensiver Beobachtung und der jahrelangen Erfahrung über die funktionelle Bedeutung der Strukturen in der Kognition.

**Abb. 8: Diagramm der neuroanatomischen Verbindung des Kortex mit dem Zerebellum** (Aus: Andreasen Nancy, Paradiso Sergio, O'Leary Daniel S.: „Cognitive Dysmetria“ as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunktion in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry



Kortikopontine Projektionen leiten sensomotorische und höher geordnete Informationen vom zerebralen Kortex in die pontinen Kerne ventral in der Brücke. Eine pontozerebellare Verbindung übermittelt die Informationen zum zerebellären Kortex. Der zweite wichtige Output des zerebralen Kortex gelangt über den Nukleus ruber. Dort werden sie umgeschaltet und ziehen weiter über den Zentraltegmental-Trakt zu der inferioren Olive. Von hier erstreckt sich das Fasersystem in das Kleinhirn. Der Kortex erhält auch verarbeitete Informationen aus dem Kleinhirn wie folgt. Die kortikalen Projektionen erreichen die Kleinhirnerne von denen zerebellothalamische Bahnen zurückkehren. Die Masse der zerebellothalamischen Bahnen entspringen im Nucleus dentatus, aber auch aus dem Nucleus fastigii und Nucleus interpositus (BRODAL A, 1981). Durch die motorischen und nicht-motorischen Kerne des Thalamus, deren Projektionen zum zerebralen Kortex zurück führen schließt sich der Kreis. Die motorischen Kerne des Thalamus geben die Informationen an den motorischen Kortex. Sie geben aber auch Efferenzen an die supplementären motorischen Areale, präfrontalen Areale und posterior-parietale und multimodale temporale Regionen. Die intralaminale und medial-dorsalen thalamischen Kerne projizieren zu den assoziierten Regionen und in das limbische System, erhalten aber auch Afferenzen aus den Kernen des Kleinhirns.

In der Abbildung 8 sind schematisch die wichtigen Verbindungen des Kleinhirns dargestellt und beschrieben, auf deren Basis die Theorie der „cognitiven Dysmetria“ beruht. Es sind Projektionen vom Kortex über den Pons in das Zerebellum beschrieben. Aus dem Kleinhirn passieren die Fasern zunächst den Thalamus, bevor sie zum präfrontalen Kortex gelangen. Diese zerbrozerebellären Bahnen dienen motorischen, sensorischen und limbischen Regionen gleichermaßen, wie Teilen der präfrontalen und parietalen assoziierten Regionen (BRODAL A, 1981; SCHMAHMANN JD, 1996). Diese Hinweise zeigen, dass das Kleinhirn auch eine Rolle in höheren kognitiven Abläufen spielt. Allerdings zweifeln Kritiker diese Hinweise auf Grund mangelnder Beobachtungen von kognitiven Defiziten nach zerebellären Läsionen an. Aber mit den stets wachsenden Erkenntnissen der Neuropsychologie und der funktionellen Bildgebung werden die Hypothesen immer neu modifiziert. Studien verletzungsbedingter Defizite des Kleinhirns berichteten über Verschlechterung des Gedächtnisses (APPOLLONIO IM ET AL., 1993), Verschlechterung des prozeduralen Lernens (PASCUAL-LEONE A ET AL., 1993), Mutismus und Dysarthrie (VAN DONGEN HR ET AL., 1994), Agrammatismus (SILVERI

MC ET AL., 1994), Minderung der Ergebnisse bei IQ-Tests (BERENT S ET AL., 1990) und im allgemeinen geht oft eine Veränderung des gesamten Verhaltens einher (SCHMAHMANN JD ). Die Defizite können wie oben schon erwähnt auch visuell durch Abnahme des Blutflusses mittels PET während Memory-Tests dargestellt werden. In Studien von HAXBY JV ET AL. von 1994 wurde dies auch für das Zerebellum und den Thalamus nachgewiesen. Dass die erhöhte Aktivität auch für Aufgaben gilt, die nicht motorischer Natur sind, haben ANDREASEN NC ET AL. in einer Studie von 1995 gezeigt. Dies geschah anhand der Prüfung von Lang- und Kurzzeitgedächtnis. Eine weitere Studie berichtet über erhöhte Aktivierung von Frontalhirn und Zerebellum während eines Tests mit Gesichtererkennung (ANDREASEN NC ET AL., 1997). Weitere Ergebnisse wiesen neben den funktionellen Veränderungen der Strukturen bei schizophrenen Patienten (CRESPO-FACORRO B ET AL., 1999; KRAEPELIN E ET AL., 1919) auch strukturelle Veränderungen auf. Inwieweit aber morphologische Abnormitäten mit Veränderungen der Funktion einher gehen, entzieht sich zur Zeit noch der Einsicht. Auf die Erkenntnisse der strukturellen Veränderungen soll weiter unten noch genauer eingegangen werden.

#### **1.4.3. Der Einfluss des Kleinhirns auf die Symptome der Schizophrenie**

Das Zerebellum ist verhältnismäßig wenig im Laufe der Schizophrenieforschung untersucht worden. CT- oder MRT-Untersuchungen erbrachten bisher nur inkonsistente Ergebnisse (HEATH RG ET AL., 1979; WEINBERGER DR ET AL., 1979b; YATES WR ET AL., 1987). Ähnlich wie das Frontalhirn, dessen Bedeutung in der Schizophrenie schon früh beschrieben wurde, ist auch das Kleinhirn eine phylogenetisch interessante Struktur. PASSINGHAM RE beschrieb in seiner Arbeit zur evolutionären Entwicklung des Gehirns von 1975, dass es wie das Frontalhirn beim Menschen etwa ein Drittel größer ist als bei nicht-menschlichen Primaten. Die Verknüpfungen mit dem präfrontalen Kortex deuten darauf hin, dass das Kleinhirn neben den motorischen Funktionen einen Anteil an kognitiven Aufgaben erfüllt. Außerdem werden dem Kleinhirn auch Aufgaben emotionaler Bedeutung zugesprochen (SCHMAHMANN JD). In zahlreichen Studien sind die Verbindungen des Zerebellums zu Hirnregionen beschrieben, deren Bedeutung heute in der Bildung von Gefühlen anzusiedeln ist. Es ist verbunden mit dem retikulären System, dem Hypothalamus, dem limbischen und paralimbischen System und den neokortikalen Regionen für höhere Funktionen. SCHMAHMANN'S Beobachtungen zu Folge sind nach zerebellären Schäden Verhaltensänderungen bei Kindern und bei Erwachsenen aufgetreten, die als „kognitiv-affektives Syndrom“ zu bezeichnen sind. Die Definition des „kognitiv-affektiven Syndroms“ beinhaltet das visuelle räumliche Vorstellungsvermögen,

sprachliche Dysfunktionen und Affektdysregulation. Weiterhin sind veränderte Modulationen bei der Aggression und der Stimmung der Kinder beobachtet worden, deren Krankengeschichten ein „posterior-fossa Syndrom“ oder eine chirurgische Manipulation am Kleinhirn, insbesondere des Vermis, aufwiesen. Diese Beobachtungen lassen die Beteiligung des Kleinhirns an der Affektbildung vermuten. Die funktionelle Bildgebung schließt insgesamt eine Beteiligung des Kleinhirns am autonomen Verhalten, affektiven Erfahrungen und multiplen kognitiven Paradigmen nicht aus.

Der zerebelläre Homunkulus beinhaltet den somatosensiblen Zweig im Lobus anterior, die kognitiven Aufgaben im Lobus VI und VII und den Vermis, welcher teilweise die Emotionsbildung beeinflusst. SCHMAHMANN vertritt die Hypothese, dass die phylogenetisch älteren Strukturen, wie der Nucleus fastigii, der Vermis und der Lobus flocculonodularis, das sogenannte „limbische Zerebellum“, auch mit in den Papez-Kreis (Strukturen des limbischen Systems) einbezogen sind. Besonderes Augenmerk legt ANDERSON C. auf den Vermis und den Nucleus fastigii, den er als „cerebellar vermis-fastigial nucleus“ (VFN) Komplex bezeichnet.

## 2. Problemstellung

Die im Vorfeld beschriebene Entwicklung der Magnetresonanztomographie in der Schizophrenieforschung ermöglicht sehr genaue zerebralmorphologische Abweichungen zwischen schizophrenen und gesunden Patienten darzustellen. Die meisten Befunde sind hier für das Ventrikelsystem und Strukturen des Großhirns beschrieben.

Es besteht die Vermutung, dass die Veränderungen schon früher im Verlauf der Schizophrenie vorhanden waren oder dass sie degenerativer Natur sind und sich erst später darstellen lassen.

Offen die Frage, ob die Schizophrenie das Resultat schon zeitig vorhandener durch Fehlentwicklung bedingter Strukturen ist, nämlich durch prämorbid genetische Einflüsse. Deshalb besteht die Probandengruppe aus Kindern und Jugendlichen die eine zeitige Manifestation der Schizophrenie aufweisen und aus deren Verwandten ersten Grades.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zunächst das Gesamtkleinhirn, die Kleinhirnhemisphären und den Vermis auf morphologische Abweichungen bei Patienten, deren Verwandten und den gesunden Probanden zu untersuchen. Dazu wurden die Testergebnisse des SPQ bei allen Probanden und SANS und SAPS nur bei den Patienten herangezogen, um vermutliche psychopathologische Defizite objektivieren zu können.

Weiterhin soll untersucht werden, inwiefern sich die morphologischen Abweichungen bei den Verwandten ersten Grades zeigen, um den familiären Einfluss auf die Erkrankung beurteilen zu können.

Wenn morphologische Abweichungen im Kleinhirn vorhanden sind, besteht erstens die Frage welcher Art diese Abweichungen sind und welchen Zusammenhang die Testergebnisse der Psychopathologie mit den morphologischen Veränderungen aufweisen.

Außerdem werden die Veränderungen aus geschlechtsspezifischer Sicht betrachtet.

Zur Ursachensuche werden die erhobenen soziodemographischen Daten herangezogen, um Korrelationen der Kleinhirnmorphologie zu Schwangerschaftsverlauf, Geburt und späterer Entwicklung zu beurteilen.

Da in früheren Studien auch die Lateralität der morphologischen Abweichung erwähnt wurde, wird auch die Symmetrie der Kleinhirnhemisphären untersucht.

Der Aspekt der Symmetrie und der Kleinhirnvolumen soll zuletzt auch im Zusammenhang mit der Händigkeit und der Erkrankung geprüft werden.

### 3. Methoden und Material

#### 3.1. Auswahl der Probanden

Die Probanden dieser Studie setzen sich aus 63 Kindern und Jugendlichen zusammen, die nach dem Zufallsprinzip aus den Akten der Uniklinik Jena ausgewählt wurden. Alle befinden sich im Alter von 11 bis 21 Jahren ( $MW=16,82$ ;  $SD=2,02$ ). Die Probanden sind im Rahmen des stationären Aufenthaltes auf freiwilliger Basis untersucht worden. Die Teilnehmer wurden vorher über den Versuchsablauf und die Untersuchungen aufgeklärt. Bei minderjährigen Probanden geschah dies zusätzlich im Beisein eines Erziehungsberechtigten. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass alle Teilnehmer einen Bildungsstand aufwiesen, der einem IQ von mindestens 70 entsprach. Um die unterschiedlichen Subgruppen zu gestalten, sind die Probanden nach folgenden Kriterien auf die drei Gruppen verteilt worden. (Tab 3)

**Tab. 3: Ausschlusskriterien für die jeweiligen Gruppen:**

Ausschlußkriterien	Probandengruppe1	Probandengruppe2	Probandengruppe3
ICD-10: F 2	X	-	X
ICD-10:F 2 und F 3 im ersten und zweiten Verwandt- schaftsgrad	-	-	X

*Bezeichnungen: ICD-10: F 2: Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen; (nach DSM-IV: Schizophrenie und andere psychotische Störungen); ICD-10: F 3: affektive Störungen (auch nach DSM-IV)*

Im Vorfeld fand ein Matching der Gruppen nach Alter und Geschlecht statt. Bildungsstand und psychiatrische Diagnose der Teilnehmer wurden ebenfalls berücksichtigt. Auf diese Weise wurde eine Risikogruppe von 25 Personen gebildet, in deren ersten Verwandtschaftsgrad eine an Schizophrenie nach den Kriterien der ICD-10 erkrankte Person ist. Weiterhin wurden 12 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie zur Patientengruppe zusammengefasst. Eine 26 Probanden starke Kontrollgruppe wurde den anderen Gruppen gegenübergestellt. Sie besteht aus Teilnehmern, bei denen psychiatrische Auffälligkeiten an sich selbst oder der Verwandtschaft ausgeschlossen wurden.

In der Vorbereitung auf die Studie sind zunächst von allen Teilnehmern die soziodemografischen Basisdaten, Alter und Geschlecht und somatische Daten über Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, Geburtsgewicht, Entwicklung, Erkrankung,

Medikation und präorbider Drogenkonsum erfasst worden. Weiterhin wurden Erkrankungen der leiblichen Verwandten (Geschwister, Eltern, Geschwister der Eltern, Großeltern) eruiert. Bei Patientenstatus ist die Diagnose, die Erkrankungsdauer und die jeweilige Medikation aufgeführt.

Alle Probanden wurden mittels psychiatrischer Interviews, Kiddie Schedule for Affektive Disorder and Schizophrenia (K-SADS) (CHAMBERS W ET AL., 1996) bei Probanden bis 18 Jahren, und Schedule for Affektive Disorder and Schizophrenia (SADS) (ENDICOTT ET J AL., 1978) für über 18-jährige gescreent und klassifiziert. Dadurch konnten die jeweiligen Daten, Diagnosen und psychopathologischen Verhaltensauffälligkeiten bei allen Probanden der Studie im Vorfeld erfasst werden.

Um das Ausmaß der positiven und negativen Symptomatik der Patienten zu beurteilen, wurden die jeweiligen Skalen SAPS nach ANDREASEN NC (1984) und SANS nach ANDREASEN NC (1983) verwendet.

Die Angaben der Entwicklung von der Schwangerschaft bis zur Adoleszenz wurden der Basisdokumentation entnommen. Die Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Geburtstermin und Geburtsgewicht sowie der Zeitpunkt des Laufens und der eventuell spätere Konsum psychotroper Drogen sind eruiert worden. Diese Angaben sind zum Teil fremdanamnestic und mit subjektiver Ansicht der Befragten verzerrt.

### **3.2. Volumetrie**

#### **3.2.1. Prinzip der Magnetresonanztomographie**

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie ist in zahlreichen Lehrbüchern (LISSNER J, 1992; REISER M, 1991) ausführlich beschrieben. An dieser Stelle sollen physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie kurz erläutert werden.

Grundlage des Verfahrens ist die Kernspinresonanz von Atomkernen mit Eigendrehimpuls (bzw. magnetischem Moment). Das  $^1\text{H}$ -Atom hat nur ein Proton. Es besitzt einen Kernspin (eine Eigenrotation des Kernes) und erzeugt aufgrund dieser rotierenden Ladung ein kleines magnetisches Feld. Werden nun Wasserstoffkerne in ein statisches Magnetfeld  $B_0$  gebracht, so erfahren die Wasserstoffkerne infolge ihres von Null verschiedenen Kernspins ein Drehmoment und richten sich parallel oder antiparallel zum Magnetfeld  $B_0$  aus, wobei die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist. Die Kerne erfahren hierbei eine Präzession (allgemein die Drehbewegung, welche die Figurenachse eines Kreisel unter dem Einfluss einer äußeren Kraft um eine raumfeste Achse in Krafrichtung ausführt), der sie um die

Feldrichtung herum dreht (vergleichbar mit einem Kinderkreisel, der sich sowohl um die eigene Achse als auch um die senkrechte dreht). Die Frequenz der Präzession, die sogenannte Larmofrequenz  $\omega$  ist das Produkt aus dem Magnetfeld  $B_0$  und der gyromagnetischen Konstante  $\gamma$ . Durch Anregung der Wasserstoffkerne mit einem zweiten Magnetfeld (senkrecht zum ersten), dass durch einen Hochfrequenz-Impuls erzeugt wird, dessen Frequenz gleich der Larmofrequenz ist, kommt es bei der Mehrzahl der Atome zur Resonanz. Dies hat zum einen zur Folge, dass manche Kernspins aus der energetisch günstigeren parallelen Lage in die antiparallele Lage gedrängt werden, zum anderen, dass die Präzessionsbewegung der Kernspins synchronisiert wird.

Nach Beendigung der Einstrahlung des Hochfrequenz-Impulses erfolgt die Rückkehr in den Ausgangszustand, die Relaxation. Dabei können wiederum zwei Prozesse unterschieden werden. Zuerst erfolgt durch Wechselwirkung mit der Umgebung (Spin-Gitter-Relaxation), die als  $T_1$  –Prozess bezeichnet wird, die Rückkehr in die parallele Lage. Dann kommt es durch die Wechselwirkung benachbarter Wasserstoffkerne (Spin-Spin-Wechselwirkung) zu einer Dephasierung der Präzessionsbewegung. Dieser Vorgang ist die sogenannte  $T_2$ -Relaxation. Charakteristische  $T_1$ -Werte liegen zwischen 0,5 und 2 s,  $T_2$ -Werte zwischen 10-200 ms.

Durch Änderung der eingestrahlten Hochfrequenz-Impulse können unterschiedliche Kernresonanzsignale erzeugt werden. Die wesentlichen Anregungsverfahren sind:

- *Spinechoverfahren:* Bei diesem Verfahren folgt einem  $90^\circ$ -Anregungsimpuls ein  $180^\circ$ -Rephasierungsimpuls. Das Echosignal wird dann nach einer bestimmten Warte- oder Echozeit (TE) registriert. Mit kurzer TR und kurzer TE erhält man  $T_1$ - gewichtete Aufnahmen, mit langer TR und langer TE ergeben sich  $T_2$ -gewichtete Aufnahmen, bei denen Gewebe mit langen  $T_2$ -Zeiten, wie z.B. Liquor, mit hoher Signalintensität abgebildet werden.
- *Gradienten-Echoverfahren:* Bei GE-Sequenzen handelt es sich um Messfrequenzen mit einer sehr kurzen Repititionszeit, kleinen Anregungswinkel und einer Echoerzeugung durch eine Gradientenumschaltung.

Die Schichtdicke wird durch die Bandbreite der eingestrahlten Hochfrequenz und der Gradientensteigung bestimmt. Letztere beschreibt den Anstieg eines zusätzlichen linearen Gradientenfeldes, welches das statische Magnetfeld  $B_0$  überlagert. Dadurch ist die



Resonanzbedingung aufgrund der Larmorfrequenz nur an einer bestimmten Stelle erfüllt. Durch Variation dieses Gradientenfeldes kann somit ein dreidimensionaler Körper räumlich abgerastert werden. Als Messergebnis erhält man ein Rohdatenbild, das mit Hilfe der Fouriertransformation in ein Objektbild umgewandelt wird.

### 3.2.2 Messung der Volumina

Die MRT-Bilder der 63 Probanden stammen aus dem MRT-Archiv der Kinder- und Jugendpsychiatrie der FSU Jena.

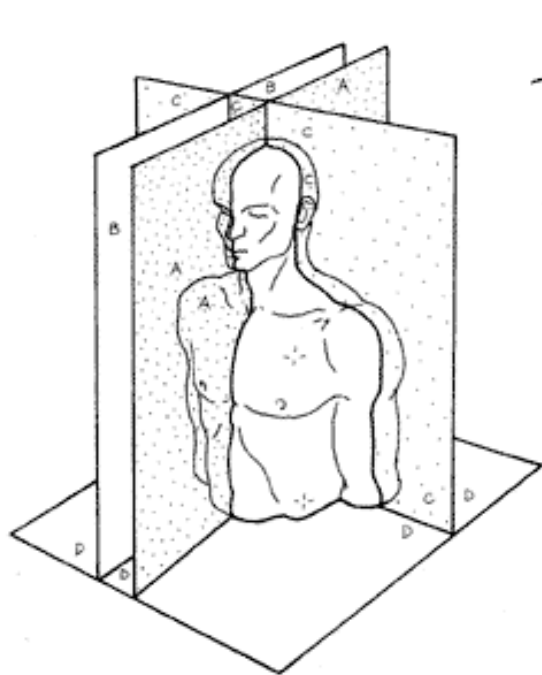
Diese Bilder wurden mit einem 1.5.Tesla Gerät Gyroscan ACS II von Philips in einer T1-gewichteten Aufnahme angefertigt. Die Lagerung fand auf einer standardisierten Kopfspule (bird-cage) zur Vermeidung von Bewegungsartefakten statt.

#### Technische Daten zu Gyroscan ACS II Philips

• Magnetfeldstärke	1,5	Tesla
• TR-Pulssequens (Pulsrepetitionzeit / Relaxationszeit)	13,1	ms
• TE-Pulssequens (Echozeit)	4,6	ms
• 3D-Datensätze mit 256 sagittalen Schnitten		
• Schichtdicke (ohne Zwischenräume)	1	mm
• Sichtfeld	256	mm
• Geometrische Auflösung	256 x 256	Pixel
• Farbtiefe	112	bit

Eingestellt sind die Bilder bei der Messung in der Sagittalebene (Abb. 9) zur Orientierung und unter Darstellung der AC-PC-Linie (Verbindungsline: anteriore Commissur posteriore Commissur). Nach der Identifizierung der Commissura anterior und posterior im Mediosagittalschnitt wird die AC-PC-Linie mit der Bildhorizontalen in Übereinstimmung gebracht. Die erworbenen Daten und Bilder sind anschließend auf die SUN ULTRASCAN SPARC Graphic Workstation transferiert und mit der Software CURRY<sup>TM</sup> (Current reconstruction and imaging, 1989-1996 by Philips GmbH Forschungslaboratorien) ausgewertet worden.

Dieses Programm ermöglicht die Schnittbilder der jeweiligen Ebenen zu analysieren und die jeweiligen Strukturen, in diesem Fall die Kleinhirnhemisphären und der Vermis, zu lokalisieren. Diese Strukturen sind in dem Koronarschnitt nach den Messvorschriften mittels digitaler Markierung umfahren worden.

**Abb. 9: Schnittebenen des Kopfes**

A- **Median**; Zentrale Longitudinalebene die Kopf und Rumpf in eine rechte und eine linke Hälfte teilt. Die Medianebene ist die mittlere Sagittalebene; B- **Sagittal**; Die Sagittalebenen sind die Longitudinalebenen die parallel zur Medianebene verlaufen; C- **Frontal oder Koronal**; Diese Longitudinalebene teilt den Körper gleich oder ungleich in einen vorderen und einen hinteren Teil; D- **Axial oder Transversal**; Die Transversalebene teilt den Körper in obere und untere Abschnitte. Sie steht senkrecht zur Longitudinalebene  
 Quelle 1999-2004 Arcis Verlag GmbH; Wendelsteinstr. 2, 85579 Neubiberg

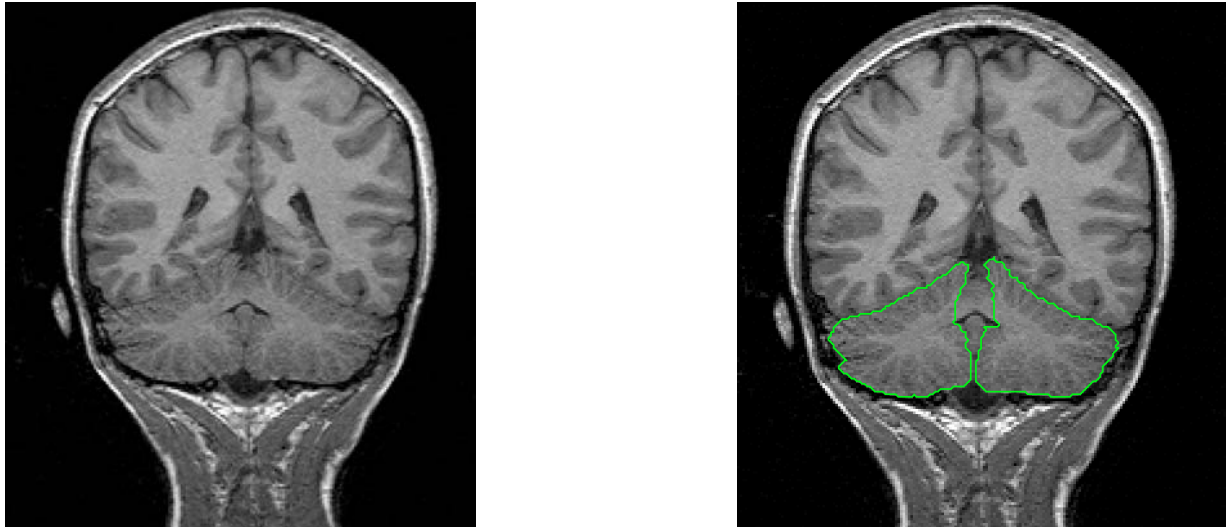
Pro Schnitt ist das Volumen einer Scheibe der Struktur von einem Millimeter Dicke gemessen worden. Auf diese Weise haben zunächst vier Untersucher an den jeweiligen Strukturen Übungsmessungen bei Probestrukturen durchgeführt, die nicht in die Arbeit eingeflossen sind. Die Werte sind nach jeder Übungsmessung verglichen und diskutiert worden, bis die Ergebnisse der Untersucher eine Abweichung von weniger als 8 Prozent bei großen Strukturen und weniger als 10 Prozent bei kleineren Strukturen aufwiesen. War das der Fall, hat ein Untersucher auf der Basis der besprochenen Messvorschriften mit der Analyse der Probanden-Images begonnen. Während der Messungen sind von einem anderen Untersucher die Ergebnisse stichprobenartig kontrolliert worden. So wurde mit 12 Werten verfahren. Diese Doppelmessungen der Kleinhirnhemisphären und des Vermis flossen in die Interraterbestimmung zur Qualitätskontrolle ein.

#### 3.2.2.1. Messvorschrift der Kleinhirnhemisphären

Die Messung erfolgt in der Koronarebene (Abb. 9) und beginnt mit dem ersten Erscheinen der Kleinhirnhemisphäre, die zunächst in toto umfahren wird. Die Pedunculi cerebelli werden gesamt mit einem geraden Schnitt einbezogen, wenn die Hemisphäre Kontakt zu ihnen erhält. Der Vermis wird wie folgt ausgeschlossen. Ausgehend vom tiefsten Punkt des Sulcus, an dem

der Vermis von der Hemisphäre getrennt erscheint, wird er ausgespart, indem ein gerader Schnitt (Abb.10) bis zum lateralen Rand des vierten Ventrikels durch das Mark gesetzt wird und der Rest umfahren und ausgespart wird. Die Kleinhirntonsillen werden mit einbezogen. Es wird solange so verfahren, bis die Hemisphäre durch eine gerade Grenze vom Vermis abtrennbar ist. Die Messung endet, wenn die Hemisphären in den Schnittbildern verschwinden.

**Abb. 10: Verfahren zum Bestimmen der beiden Kleinhirnhemisphärenvolumina**

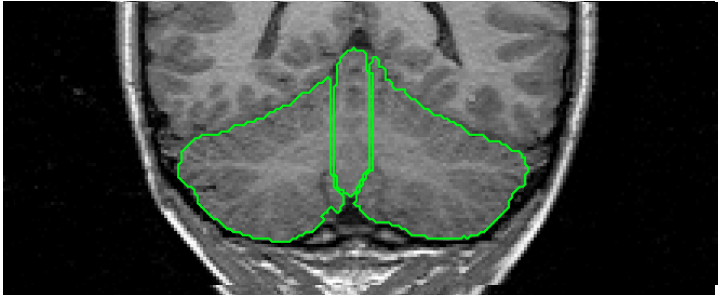


*Anhand des Koronarschnittes wurden in den jeweils 1 Millimeter dicken Schichten des MRT-Images die Kleinhirnhemisphären mittels semiautomatischen Verfahren, das die Struktur entlang einer vom Untersucher bestimmten Graustufe abgrenzt, untersucht. Schnitt für Schnitt ist so jede Schicht der Struktur vom Anfang bis Ende gemessen worden. Das Gesamtvolumen ergibt sich aus der Summe der Schichten.*

#### 3.2.2.2. Messvorschrift des Vermis und des Kleinhirnvolumens

Die Messung beginnt ebenfalls in der Koronarebene mit dem Erscheinen des Vermis und bezieht die gesamte Struktur ein. Der vierte Ventrikel wird ausgespart, wodurch der Vermis in zwei Teile geteilt wird. Mit dem Verschwinden des vierten Ventrikels wird der Vermis mit zwei senkrechten Schnitten (→Messvorschrift :Zerebellum) von den Hemisphären getrennt. (Abb.11) Die Messung endet, wenn der Vermis verschwindet.

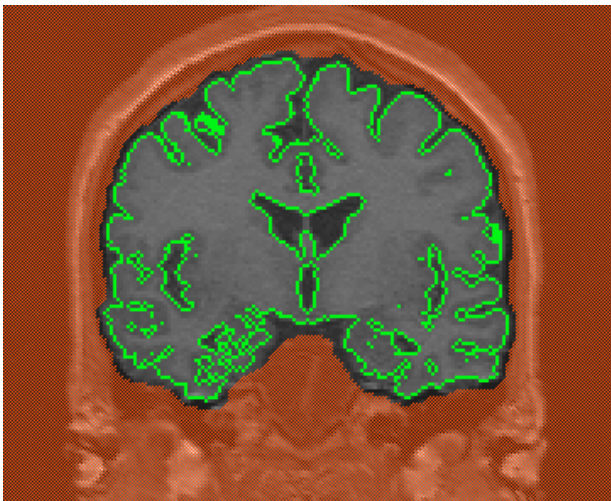
Die Messungen sind in den Schnittbildern durchgeführt worden, die auch die Umrandungen der Kleinhirnhemisphären enthalten. Auf diese Weise konnten alle Strukturen des Kleinhirns in die Volumenbestimmung einfließen, unter Ausschluss der Ventrikelräume. Das Kleinhirnvolumen ergibt sich aus dem Volumen des Vermis und der Hemisphären.

**Abb. 11: Verfahren zum bestimmen des Vermis- und Kleinhirnvolumens**

*Das Verfahren zur Volumenbestimmung des Vermis und des Kleinhirns ist wie schon oben erwähnt semiautomatisch mittels Graustufenschwelle vom Untersucher durchgeführt worden. Dabei wurden die vorher vom Team besprochenen und in der Messvorschrift festgelegten Grenzen des Vermis berücksichtigt. Der Ventrikelraum des vierten Ventrikels, den der Vermis umschließt ist ausgespart worden. Als Ergebnis des Verfahrens wurde das Vermisvolumen und aus der Summe mit den Hemisphären das Kleinhirnvolumen bestimmt.*

### 3.2.2.3. Messvorschrift des Gesamthirnvolumens

Die ermittelten Absolutwerte mit den oben beschriebenen Verfahren sind in Beziehung zu dem Hirnvolumen gesetzt worden, welches mit dem Wert 1 gleich gesetzt wurde. Die Werte der Kleinhirnstrukturen beziehen sich als prozentuale Anteile auf das Gesamthirnvolumen. Dieses ist mit einem automatischen Verfahren des Programms Curry ermittelt worden. Zunächst ist die Koronaransicht des MRT-Images dargestellt, in der wie folgt verfahren wird. In dem Fenster wird eine Graustufenschwelle (Threshold) als Startpunkt angefordert, in dem die graue Substanz des zu messenden Gesamthirns markiert wird.

**Abb. 12: Bestimmung des Gesamthirnvolumens**

*Schraffierter Umriss als Grenzmarke für die Bestimmung der Segmentation, nach Ausschluss von Kleinhirn und Hirnstamm. Grüner Umriss nach Segmentation als Gesamthirnvolumen.*

Dieses wird automatisch mit einer Grenze grob umfahren. Anschließend wird im Optionsmenü (Segmentationstoolkit) das Tool „Segmentation“ gewählt und die Eigenschaft „from inside“ bestimmt, um das Hirnvolumen zu begrenzen. Bei „Closing“ werden die Werte mit 8 und bei „Opening“ mit 5 eingestellt, um zunächst einen groben Umfang des Gesamthirnvolumens mit der grünen Umrandung zu umschließen. Diese Werte wurden im

Vorfeld abgesprochen und bestimmt. Der grobe Umriss umgibt das Gesamthirn, Teile des Hirnstamms und des Kleinhirns. Der Hirnstamm und das Kleinhirn werden in den weiteren Schritten abgesetzt, da sich in den Analysen gezeigt hat, dass es keine Konsequenz für die Ergebnisse hat, ob nur das Großhirn oder das Großhirn mit dem Kleinhirnvolumen als Relativmaß herangezogen wurde. Darum ist zu Gunsten besserer Vergleichsmöglichkeiten die bereits etablierte Möglichkeit herangezogen worden. Um das Großhirn abzugrenzen, durchläuft man einzelne Sagittalschichten, die den Hirnstamm zeigen und setzt den Hirnstamm vorne beginnend mit einem geraden Schnitt oberhalb des Pons bis zum unteren Rand der Lamina quadrigemina ab. Das geschieht mittels 3-D-Cursor, der die einzelnen Punkte in allen Schichten markiert. Zurück in der Koronarschicht können die Schichten durchlaufen werden und der markierte Hirnstamm und das Kleinhirn ausgeschlossen werden. Das Ergebnis ist als rot-markierte Fläche oben dargestellt. Anschließend wird erneut die Graustufenschwelle (Threshold) für die umrahmte Fläche bestimmt. Diese Schwelle ist unter den vier Untersuchern nach mehreren Übungsmessungen, die diskutiert und besprochen worden sind, auf einen Schwellenwert von 70-80, je nach Helligkeit des Ursprungsbildes, festgelegt worden. Durch die erneute Segmentation des MRT-Images ergibt sich das Endvolumen des Großhirns (Abb. 12), das in jeder Koronarschicht durch einen grünen Rand hervorgehoben ist. Diese Volumen wurden im Vorfeld von den Untersuchern an Übungsköpfen ermittelt, verglichen und diskutiert. Es wurde solange so verfahren, bis ein gemeinsamer Konsens der Untersucher erreicht wurde.

### **3.3. Beschreibung des psychopathologischen Status**

#### **3.3.1. SPQ-G (Schizotypal Personality Questionnaire) -German**

Der SPQ-G-Test ist eine übersetzte Version des Schizotypal Personality Questionnaire und soll der Erfassung der schizotypen Persönlichkeit dienen. Der Begriff „schizotypal“ wurde schon 1953 von RADO S geprägt und charakterisiert die exzentrischen Persönlichkeitsmerkmale des Menschen, die den Symptomen schizophrener Patienten ähneln. Diese Merkmale implizieren nach MEEHL PE (1962; 1989) auch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Schizophrenie. Darum gilt der Test schon bei vielen Klinikern und Forschern als sinnvolle Ergänzung zur Untersuchung definitiv erkrankter schizophrener Patienten. Die DSM-III-R-Fassung von 1987 fasst die neun Symptome zu einer polythetischen Diagnose zusammen. Diese sind (1) Referenzideen, (2) ungewöhnliche Glaubensinhalte und magisches Denken, (3) ungewöhnliche Wahrnehmung, (4) Argwohn

oder wahnähnliche Vorstellungsinhalte, (5) ungewöhnliches oder exzentrisches Verhalten oder Auftreten, (6) ungewöhnliche Sprache, (7) unangemessener oder eingeschränkter Affekt, (8) exzessive soziale Angst und (9) das Fehlen enger Freunde und Vertrauter. Der Test ist vollständig und im genauen Wortlaut im Anhang aufgeführt (9.1.).

Neben der genauen Übertragung des SPQ ins Deutsche („SPQ-G“) fand auch eine Überprüfung der biologischen Kriteriumsvalidität statt. Hierzu wurden ereigniskorrelierte Potentiale (EKP: akustische P300 und visuelle Post-Imperative negative Variation (PINV) und kinematisch gewonnene Maße der feinmotorischen Koordinationsfähigkeit (Diadochokinese)), für eine Stichprobe von Probanden mit hohen bzw. niedrigen Werten im SPQ-G herangezogen. JAHN T ET AL. (1995) und KLEIN C ET AL. (1996a,b) haben in diesen Bereichen Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Schizophrenen festgestellt, weshalb sie auch als Validitätskriterium veranschlagt werden. Das bedeutet im einzelnen eine fehlende rechtsseitige fronto-zentrale Lateralisation der PINV, die bei schizophrenen Patienten gefunden wurden (KLEIN C ET AL., 1996a,b). Ein häufig publizierter Befund bei Schizophrenen ist auch eine Amplitudenreduktion der akustischen Potentiale (P300) (COHEN R, 1990) und eine erhöhte intraindividuelle Variabilität repetitiver feinmotorischer Bewegungen (JAHN T UND COHEN R, 1994,1995; JAHN T ET AL., 1995). Diese biopsychologischen Auffälligkeiten schizophrener Patienten konnten auch bei klinisch unauffälligen Probanden gefunden werden, die mittels SPQ-G selektiert wurden.

Die SPQ-G Werte beziehen sich auf die empirisch ermittelten Ergebnisse von 665 Studenten, denen die übersetzte Version vorgelegt wurden und nun als Referenzergebnisse gelten. Der Mittelwert der Befragung ergab 21,6 (SD=10,1).

Die Retest-Reliabilität des SPQ-G-Gesamtwertes bewegt sich mit einem Stabilitätskoeffizient in einem Bereich von 0,88. Dieser liegt sogar noch über dem der Originalversion von RAINE A (1991) mit 0,82.

### **3.3.2. SANS (Scale for the Assessment of Negative Syndrome)**

Seit Mitte der 70er Jahre besteht in der Schizophrenieforschung auch starkes Interesse an dem Erkennen der Feinsymptomatik nach Abklingen eines Schubes. Früher wurden diese Zustände als Residuum bezeichnet. Heute wird zunehmend die subjektive Seite beachtet.

Diese Defekte sind diskrete fluktuierende Störungen in der Wahrnehmung von Sinneseindrücken. Dadurch müssen bisher automatisch ablaufende Handlungen bewusst durchgeschaltet werden. Damit kommt es zu einer Irritation, Verlangsamung und letztens zur Erschöpfung des Patienten. Komplexe angespannte Affekte sind für die Menschen besonders

schwer zu meistern. Diese Symptome lassen sich auch experimentalpsychopathologisch nachweisen. Zu den Negativsymptomen zählen affektive Verflachungen, Antriebsarmut, Teilnahmslosigkeit, gedankliche Verarmung und Rückgang der Gefühlsintensität sowie weniger Interessen. Anhand des von ANDREASEN NC entwickelten Tests SANS (**S**cale for the **A**ssessment of **N**egative **S**yndrome) können diese Symptome verifiziert werden.

SANS ist die älteste Skala für die Messung von Negativsymptomen. Häufig wird sie zur Ergänzung der BPRS (**B**rief **P**sychiatric **R**ating **S**cale) verwendet, mit der die Negativsymptome nicht erfasst werden können. Mit der SANS werden 25 Symptome abgefragt, mit denen die fünf Hauptqualitäten der Negativsymptomatik erfasst werden. Diese fünf Hauptmerkmale sind: Affektive Verflachung, Verarmung von Sprache und Denken, mangelnder Antrieb, sozialer Rückzug und gestörte Aufmerksamkeit. Die 25 Symptome (Items) werden jeweils mit 0 bis 5 Punkten, von nicht vorhanden bis stark ausgeprägt, bewertet. Theoretisch ist also ein Minimum von 0 Punkten und ein Maximum von 125 Punkten möglich. Die SANS wird in Studien verwendet, wenn die Aufmerksamkeit vor allem der Negativsymptomatik gilt. Sie ist aber in den Hintergrund getreten, nachdem die PANSS (**P**ositive and **N**egative **S**yndrome **S**cale) eine einfachere und schnellere Möglichkeit bietet, Negativsymptomatik zu erfassen. Das Schema der SANS ist im Anhang aufgeführt (9.2).

Da die Störungen vor allem in den stillen Zeiten der Psychose anzutreffen sind, spricht man bei ihnen auch von den Basissymptomen, deren Hintergrund biochemische und neurophysiologische Dysfunktionen sind. Man diskutiert auch, dass die als Vulnerabilität bezeichnete Dysfunktion bei gesund gebliebenen Verwandten zum Ausdruck kommt, indem sich auch bei ihnen durch Belastung eine manifeste Psychose ausbilden kann. Auf dieser Basis findet in zahlreichen Studien die Ergründung der Risikofaktoren statt. Dies geschieht sowohl in der Genetik, wo Zwillingsstudien die überzeugendsten Hinweise liefern, aber auch im Entwicklungsverlauf geburtsassoziierter Störungen in der embryonalen, fetalen und frühkindlichen Phase.

### **3.3.3. SAPS (Scale for the Assessment of Positive Syndrome)**

Als Positivsymptomatik oder Plussymptomatik gelten Halluzinationen, Wahn und motorische Erregung. Sie sind Artefakte der Überstimulierung. Durch Halluzinationen oder Wahnbildung kann der Patient auch einen Stillstand im Zeiterleben erfahren, in dem die Entwicklung stagniert. Psychisch altert der Patient aber vorzeitig. Diese Symptome können mittels des von ANDREASEN NC entwickelten Tests SAPS (**S**cale for the **A**ssessment of **P**ositive **S**yndrome) ebenfalls objektiviert werden.

Die SAPS hat sich neben der BPRS für die Messung und Darstellung der Wirksamkeit von Antipsychotika etabliert. Sie ähnelt der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), ist jedoch umfangreicher und wird nur innerhalb von Studien verwendet. Sie besteht aus 34 Symptomkomplexen (Items). Jedes Symptom wird nach seinem Schweregrad mit 0 (nicht vorhanden) bis 5 (extrem) bewertet. Für die gesamte SAPS ergibt sich damit ein Summenscore mit einem theoretischen Minimum von 0 und einem theoretischen Maximum von 170 Punkten.

Die 34 Items der SAPS beinhalten die Dimensionen der Halluzinationen, Wahn, Erscheinungsbild, Verhalten und Denkstörung. Auch das Schema der SAPS ist im Anhang zu finden (9.3.).

### **3.4. Beschreibung der soziodemographischen Daten**

#### **3.4.1. Schwangerschafts- und Geburtsverlauf und Entwicklung**

Die erhobenen Daten bezüglich der Entwicklung von der Schwangerschaft an bis zum im schlimmsten Fall Ausbruch der Schizophrenie beinhalten die Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, die mit einer Hypoxie einher gehen können. Als auffällig sind alle Fälle bezeichnet, deren Verlauf nicht einer komplikationslosen Geburt und Schwangerschaft entsprechen. Dazu zählen auch Mehrlingsschwangerschaften. Zu den Komplikationen der Geburt zählten die Sectio, Forceps, die Steißlage, eine Episiotomie, Anpassungsstörungen, eine Vacuumextraktion oder eine allgemein verzögerte Geburt. Bei den erwähnten Vorfällen ist ein Sauerstoffdefizit der Neugeborenen während des Geburtsvorganges nicht sicher auszuschließen, wodurch eine eventuelle neuronale Fehlentwicklung Einfluss auf das Auftreten einer Schizophrenie haben kann. Beim Geburtstermin wurde ein Zeitfenster von der 38. bis zur 42. Schwangerschaftswoche als ein normaler Termin angesehen. Ein früherer Termin gilt als auffällig. Übertragene Kinder kamen in den Gruppen nicht vor. Das Gewicht des Neugeborenen sollte im Normalfall zwischen 2500 bis 4200 Gramm sein. Ab einem Gewicht von weniger als 2500 Gramm gelten Neugeborene als untergewichtig und nach einigen Studien als risikobehaftet für eventuelle neuronale Fehlentwicklung, das in der Erfassung der Daten berücksichtigt wurde. Die Fähigkeit des Laufenlernens ist bei einer normalen Entwicklung bis zum 18. Lebensmonat gegeben. Bei einer Verzögerung des Laufenlernens, die über den 18. Monat hinaus reicht, ist dies in den Untersuchungen als ein auffälliger Verlauf gekennzeichnet.



### **3.4.2. Drogenexposition**

Da vergangene Untersuchungen dem Drogenkonsum, insbesondere den Einstiegssubstanzen, wie Cannabis (THC=Delta-9-Tetrahydrocannabinol) oder LSD (Lysergsäurediethylamid), die besonders starke psychotrope Kapazität besitzen, eine wesentliche Rolle für das Auftreten psychotischer Störungen zuschreiben, ist dieser Aspekt ebenfalls berücksichtigt.

Bei der Erhebung der Daten nutzte man die Aussagen, die in der Basisdokumentation angegeben sind. Dabei ist nur der Konsum psychotrop wirkender Drogen, wie LSD, THC eruiert worden, auch wenn laut Interview nur ein einmaliger Genuss vorkam.

Der Genuss von Nikotin und Alkohol ist wegen der Häufigkeit und der Schwierigkeit der Dokumentation nicht berücksichtigt.

### **3.4.3. Händigkeit und Asymmetrie**

Der Parameter der Händigkeit als Risikofaktor der Schizophrenie ist ebenfalls anhand einer Korrelationsanalyse zu den morphologischen Befunden untersucht worden. Im Vorfeld musste jedoch die Händigkeit bestimmt werden. Dazu wurde der Edinburgh Handedness Inventory zur Bestimmung der Händigkeit verwendet. Ein Schema dieses Tests in deutscher Sprache ist im Anhang (9.4.) aufgeführt. Der Test wurde von den Probanden nach Selbsteinschätzung ausgefüllt. Zusätzlich zur Vorgabe der Edinburgher Items wurden zwei weitere Punkte zum bevorzugten Fuß beim Fußballspielen und zum bevorzugten Auge beim Fotografieren hinzugefügt. Als Resultat sind die Probanden anschließend in Rechtshänder und Nichtrechtshänder aufgeteilt worden.

Die Ergebnisse dieser Analyse sollen mit der eventuellen Lateralisation der Kleinhirnhemisphären begründet werden. Dazu wurden auch die Hemisphären auf das Auftreten von Asymmetrien hin untersucht. Hierzu sind die Volumina der Hemisphären auf Größenunterschiede verglichen worden. Dies wird durch die Bestimmung der Differenz zwischen der rechten Hemisphäre und der linken Hemisphäre untersucht.

Die Differenzen können anschließend mit der Händigkeit und den anderen psychopathologischen Befunden korreliert werden.

## **3.5. Statistische Verfahren**

Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen, der psychopathologischen Tests und den hirnmorphologischen Befunde bei den Probanden kam die Rangkorrelation nach Spearman ( $\varsigma$ ) zur Anwendung. Mit Hilfe der Spearman Rangkorrelation kann der

monotone Zusammenhang zwischen zwei Stichproben erhoben werden. Dabei wird unter „monoton“ verstanden, dass mit zunehmender Ausprägung einer Variablen die Ausprägung der zweiten ebenfalls ansteigt oder umgekehrt. Das Konzept besteht darin, Rangskalen als Kardinalskalen aufzufassen und die Ränge wie Messwerte zu behandeln, wobei implizit vorausgesetzt wird, dass die Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Rangwerten gleich sind, was bezüglich der Rangwerte trivial erscheint, aber nicht in Hinblick auf die zu repräsentierenden Merkmalswerte (BORTZ J ET AL., 2000).

Um die Signifikanz der Gruppenunterschiede hinsichtlich der Psychopathologie und der Hirnmorphologie zu prüfen, kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Diese Signifikanzbestimmung wird vorrangig bei der Behandlung kleiner Stichproben eingesetzt, bei denen die Annahme einer näherungsweise Normalverteilung nicht gewährleistet ist. Damit gehört der Mann-Whitney-U-Test zu den verteilungsfreien Testverfahren, bei der die Rangordnung der einzelnen Messungen und nicht der Zahlenwert der Messgröße verwendet wird. Dieses Verfahren wird auch als „nichtparametrisch“ bezeichnet, weil keine zahlenmäßigen Parameter wie Mittelwert oder Standardabweichung angegeben werden. Zwar kann festgestellt werden, ob sich zwei Stichproben unterscheiden, aber man kann nicht beschreiben wie groß der Unterschied tatsächlich ist. (EHRENBERG ASC, 1990)

Die Richtung der Unterschiede in den hirnmorphologischen Befunden und den Ergebnissen der psychopathologischen Tests werden in der weiteren Analyse anhand ihrer Mittelwerte bestimmt.

Die statistische Verarbeitung der Ergebnisse erfolgt auf der Grundlage des Programms SPSS Version 10.0.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Allgemeine Verfahrensregeln der Strukturgrenzen und der erhaltenen Messwerte**

Die volumetrische Bestimmung der Daten erfolgte mittels eines konventionellen Personalcomputers mit Hilfe des Programms Curry, welches auf Unix-Ebene läuft.

Im Vorfeld der Messungen wurden die anatomischen Strukturen (ROI's – regions of interest) in ihrer Topographie anhand des anatomischen Atlases (DUVERNOY, 1991) lokalisiert und abgegrenzt.

Zur Qualitätssicherung der Messergebnisse sind stichprobenartig von einem weiteren Untersucher einzelne ROI ein zweites mal vermessen worden. Dabei sind bei den Kleinhirnhemisphären Abweichungen von 8 % und bei dem Vermis Abweichungen von 10 % toleriert worden.

Die psychopathologischen Befunde und die demographischen Daten entstammen der im Vorfeld zusammengetragenen Basisdokumentation.

Das Signifikanzniveau hinsichtlich der volumetrischen Daten zwischen den Gruppen und ihres Zusammenhangs zwischen Volumetrie, Psychopathologie und der demographischen Daten wurde auf  $p=0,05$  festgelegt. Ergebnisse, deren Signifikanzniveau über den festgelegten p-Wert, jedoch unter 0,1 liegen, werden in dieser Studie als Trend bezeichnet.

Im Vorfeld fand zur Parallelisierung der Gruppen ein Matching der Probanden nach Geschlecht und Alter statt.

### **4.2. Interrater und Reliabilität der Ergebnisse**

Unter Reliabilität einer Messung versteht man ihre Reproduzierbarkeit unter gleichen Bedingungen. Die klassische Testtheorie betrachtet die Reliabilität nicht nur als Ausdruck des Mess- und Registrierungsfehlers, sondern auch als Ausdruck zeitlicher Messfluktuation, wenn eine Zweitmessung nicht unmittelbar nach der Erstmessung durchgeführt wird (LORD UND NOVICK, 1968).

Um die Genauigkeit der Daten zu gewährleisten, sind mittels Doppelmessungen mehrere Volumina durch einen zweiten geübten Untersucher überprüft worden. Diese beinhalten die Volumina von 16 Kleinhirnhemisphären und Vermisvolumina und von 12 Volumina des Gesamthirns. Die Reliabilitätsanalyse des Statistikprogramms SPSS beurteilt den Grad der Korrelation der beiden Messwerte. Für die linke und die rechte Kleinhirnhemisphäre ist ein

Interrater von 0,9742 und 0,9718 ermittelt worden. Die Korrelation der Doppelmessungen der Vermisvolumina ergab 0,9585.

Das Gesamthirnvolumen ist durch 12 Doppelmessungen mit einer Interraterreliabilität von 0,8838 gesichert.

### 4.3. Hirnmorphologische Untersuchungsergebnisse der Gesamtgruppen

Die Angaben der Volumina sind relativ zum Gesamthirnvolumen angegeben, das dem Wert eins (100 %) entspricht. Das Gesamthirnvolumen beinhaltet die Großhirnhemisphären unter Ausschluß von Hirnstamm und Kleinhirn, wie es in der Messvorschrift beschrieben ist. In Tabelle 4 sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen (SD) der Volumina der einzelnen Gruppen dargestellt.

**Tab. 4: Messergebnisse der Volumina in den einzelnen Untergruppen**

Struktur	Risiko-Gr. 1 N=25 Mittelwert (SD)	Patienten-Gr. 2 N=12 Mittelwert (SD)	Kontroll-Gr. 3 N=26 Mittelwert (SD)
Kleinhirnhemisph. li.	6,15 (0,67)	6,27 (0,70)	6,18 (0,70)
männl.	6,43 (0,49)	6,29 (0,62)	6,75 (0,31)
weibl.	5,99 (0,71)	6,22 (0,95)	5,93 (0,67)
Kleinhirnhemisph. re.	6,18 (0,62)	6,24 (0,74)	6,21 (0,69)
männl.	6,42 (0,42)	6,22 (0,63)	6,78 (0,36)
weibl.	6,04 (0,68)	6,30 (1,03)	5,96 (0,65)
Vermis	1,01 (0,14)	1,17 (0,20)	1,11 (0,23)
männl.	1,05 (0,08)	1,23 (0,21)	1,21 (0,31)
weibl.	0,98 (0,17)	1,08 (0,15)	1,07 (0,18)
Gesamt	13,33 (1,37)	13,68 (1,52)	13,51 (1,51)
männl.	13,91 (0,92)	13,74 (1,42)	14,74 (0,87)
weibl.	13,01 (1,49)	13,56 (2,11)	12,96 (1,42)

Insgesamt ergeben die Untersuchungen der Gesamtgruppe ein buntes Bild. Die Volumina der Kleinhirnhemisphären in der Gesamtgruppe schwanken in Bereichen von 4,96 % bis 7,98 % links und 4,79 % bis 7,97 % rechts. Beim Vermis verhält es sich ähnlich. Dem kleinsten ermittelten Wert von 0,69 % steht ein Spitzenwert von 1,79 % bei einer Standardabweichung von 0,20 gegenüber.

In allen Strukturen weisen die männlichen Probanden im Mittel größere Volumina auf. Bei den Kleinhirnhemisphären der männlichen Gesamtgruppe sind das links 6,49 % und rechts 6,47 % und bei der weiblichen Gesamtgruppe links 5,98 % und rechts 6,03 %. Ebenso zeigt sich beim Vermis ein geschlechtsspezifischer Unterschied von 1,16 % und 1,03 % bei den

männlichen und den weiblichen Probanden. Diese Angaben sollen lediglich die Streubreite der Befunde widerspiegeln in dem sich die Veränderungen bewegen. Auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untereinander soll der Reihe nach für die einzelnen Strukturen eingegangen werden.

#### **4.3.1. Ergebnisse des Vermis**

Die Befunde des Vermis zeigen die signifikantesten Unterschiede. Die Messwerte der Kontrollgruppe streuen im weitesten Bereich zwischen 0,69 % und 1,79 %. Die Werte der Risikogruppe bewegen sich im Bereich von 0,76 % bis 1,39 % und die der Patientengruppe von 0,92 % bis 1,67 %. (Dia. 1)

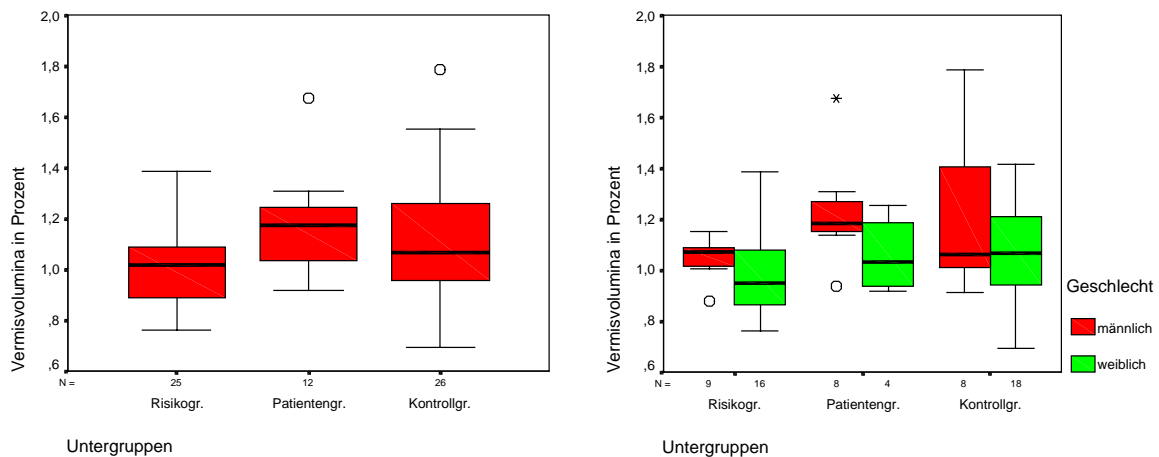
Im Gruppenvergleich zwischen schizophrenen und gesunden Probanden ergeben sich bei dem Vermisvolumen keine eindeutigen signifikanten Unterschiede ( $p=0,327$ ). Etwas anders verhält es sich im Vergleich zwischen Risikogruppe und Kontrollgruppe. Hier ergeben sich zwar keine signifikanten Unterschiede, aber ein Trend ist zu erkennen ( $p=0,08$ ). Im Vergleich der Risikogruppe mit der Patientengruppe ergeben sich jedoch Unterschiede, welche mit einer Signifikanz von  $p=0,005$  gesichert sind.

Wenn man die Untergruppen in Geschlechter gruppiert (Dia. 2) und die männlichen und weiblichen Probanden einzeln betrachtet, verschwinden die Unterschiede zwischen den Gruppen bei den weiblichen Probanden gänzlich. Bei den männlichen Probanden gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden und schizophrenen ( $p=0,5$ ) und zwischen gesunden und risikobehafteten ( $p=0,541$ ) Personen. Die Untersuchungen der Risikogruppe und der Patientengruppe weisen hier noch signifikante Unterschiede auf, die mit  $p=0,011$  gesichert sind.

Die Untersuchung der weiblichen Gruppe ergeben im Vergleich zwischen Patienten und Gesunden ( $p=0,837$ ) und zwischen Risikogruppe und Patienten ( $p=0,249$ ) keine erkennbaren Unterschiede. Bei den weiblichen Probanden ist nur ein leichter Trend zwischen der Risikogruppe und der Kontrollgruppe zu erkennen ( $p=0,088$ )

Diese Angaben sollen im unten dargestellten Diagramm 2 noch einmal verdeutlicht werden.

In den Diagrammen zeichnen sich die beschriebenen Veränderungen der einzelnen Untergruppen ab. Insbesondere der Unterschied, der sich zwischen den Patienten und den Risikoprobanden dargestellt hat, zeigt signifikant vergrößerte Vermisvolumina bei den Patienten im Vergleich zu der Risikogruppe. Der Mittelwert der Vermisvolumina der Patientengruppe liegt mit 1,17 % ( $SD=0,20$ ) sowohl über den Volumen der Risikogruppe von 1,01 % ( $SD=0,14$ ) als auch über den Volumen der Kontrollgruppe von 1,11 % ( $SD = 0,23$ ).

**Dia. 1: Vermisvolumina ohne Geschlechtsgruppierung Dia. 2: Vermisvolumina mit Geschlechtsgruppierung**

Im geschlechtsspezifisch betrachteten Gruppenunterschied sind diese Veränderungen nur noch bei den männlichen Probanden zu finden. Das mittlere Vermisvolumen ist hier mit 1,23 % (SD=0,21) größer als das Vermisvolumen der Risikogruppe (MW=1,05 %; SD=0,08), aber nur wenig größer als das, der Kontrollgruppe (MW=1,21 %; SD=0,31).

Die weiblichen Probanden zeigen dieses Ergebnis nicht. Das mittlere Volumen der Kontrollgruppe ist hier etwa so groß (MW=1,07 %; SD=0,18) wie das, der Patientengruppe (MW=1,08 %; SD=0,15). Der Mittelwert der Vermisvolumina der Risikogruppe ist mit 0,98 % (SD=0,17) am kleinsten.

Auffällig ist jedoch die geringe Streubreite der Werte bei den männlichen Risikoprobanden (0,88 %-1,15 %). Bei den Patienten ist sie mit Ausnahme eines Ausreißers ebenfalls geringer (0,94 %-1,31 %) als die, der Kontrollgruppe (0,91 %-1,79 %). In der Gesamtgruppe und bei den weiblichen Probanden sind solche Unterschiede nicht zu erkennen.

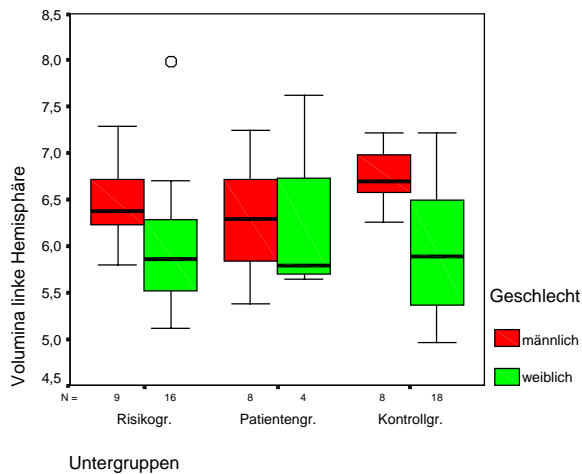
#### 4.3.2. Ergebnisse der Hemisphären

Die Messung der Volumina der beiden Hemisphären ergeben keine signifikanten Unterschiede in der Hirnmorphologie zwischen den Untergruppen.

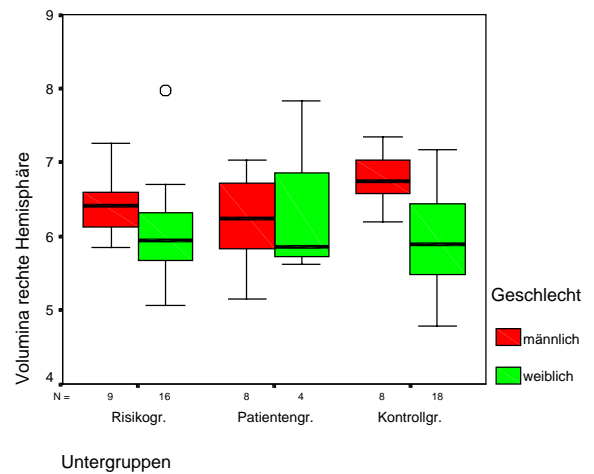
Begonnen mit der linken Hemisphäre zeigen die Volumina der Patientengruppe Werte zwischen 5,83 % und 7,62 %, die der Risikogruppe Werte zwischen 5,12 % bis 7,98 % und die, der Kontrollgruppe Werte zwischen 4,96 % bis 7,21 %. Die Messwerte der einzelnen Untergruppen zeigen untereinander keine signifikanten Ergebnisse. Ebenso verhält es sich bei den Volumina der rechten Hemisphären. Diese schwanken bei den Patienten zwischen Werten von 5,16% und 7,83%, bei der Risikogruppe zwischen 5,01% und 7,97% und bei der Kontrollgruppe zwischen 4,79% und 7,34%.

Die Mittelwerte der Hemisphären zeigen dennoch Unterschiede, wenn auch keine deutlich signifikanten. (Dia. 3 und 4)

**Dia. 3: linke Kleinhirnhemisphäre gruppiert in Geschlecht**



**Dia. 4: rechte Kleinhirnhemisphäre gruppiert in Geschlecht**



So ist bei der linken Kleinhirnhemisphäre der Mittelwert der Volumina der Risikogruppe mit 6,15 % (SD=0,67) kleiner als der, der Kontrollgruppe (MW=6,18 %; SD=0,70) und der, der Patienten (MW=6,27 %; SD=0,70). Die rechte Hemisphäre weist den kleinsten Mittelwert ebenfalls bei der Risikogruppe (MW=6,18 %; SD=0,62) auf, dann folgt der Wert Kontrollgruppe (MW=6,21 %; SD=0,69) und der, der Patienten (MW=6,24 %; SD=0,74). Im geschlechtsspezifischen Betrachtungsbild sind zunächst nur die linken Hemisphären betrachtet.

Hier zeigt sich im Vergleich zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe bei den männlichen Probanden ein leichter Trend ( $p=0,105$ ) hinsichtlich eines geringeren Volumens bei den Patienten. Beim Vergleich zwischen Risikogruppe und Kontrollgruppe ( $p=0,139$ ) und der Risikogruppe und Patientengruppe ( $p=0,673$ ) sind keine signifikanten Unterschiede zu finden. Die Kontrollgruppe weist mit einem Mittelwert von 6,75 % (SD= 0,31) die größten Volumina der linken Kleinhirnhemisphären auf, gefolgt von denen der Risikogruppe (MW=6,43 %; SD=0,49). Die kleinsten Werten zeigen die Patienten (MW=6,29 %; SD=0,62). In der Untersuchung der weiblichen Probandengruppe ergeben sich in keiner Gruppe signifikante Unterschiede. Auch die Volumina der einzelnen linken Hemisphären sind im annähernd gleichem Niveau angesiedelt.

Die Analyse der rechten Kleinhirnhemisphäre zeigt bei den männlichen Probanden im Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe einen leichten Unterschied ( $p=0,065$ ), ebenso auch beim Vergleich der Kontrollgruppe mit der Risikogruppe ( $p=0,059$ ). Die Risikogruppe und die Patientengruppe waren nicht signifikant unterschiedlich.

Auch hier weisen die Kontrollprobanden das größere mittlere Volumen (MW=6,78 %; SD=0,36) auf. Die Volumina der Risikogruppe (MW=6,42 % ; SD=0,42) und die, der Patientengruppe (MW=6,22 % ; SD=0,63) waren kleiner.

Aus den dargestellten Diagrammen wird als Nebenfund die Korrelation der beiden Hemisphären untereinander deutlich. Die Volumina der jeweiligen Hemisphären korrelieren hoch signifikant miteinander.

Anders als bei den Vermisvolumina sind die Streubreiten der Messwerte der einzelnen Untergruppen anders verteilt. Bei den weiblichen Probanden sind auch hier keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Die männlichen Probanden zeigen sowohl bei der linken als auch bei der rechten Hemisphäre der Patienten die größten Unterschiede zwischen kleinstem und größtem Wert (linke Hemisphäre SD= 0,62; rechte Hemisphäre SD=0,63). Die Streubreiten der Risikogruppe (linke Hemisph. SD=0,49; rechte Hemisph. SD=0,42) und der Kontrollgruppe (linke Hemisph. SD=0,31; rechte Hemisph. SD=0,36) sind enger verteilt.

#### **4.3.3. Ergebnisse des Gesamtkleinhirnvolumens**

Das Gesamtvolumen des Kleinhirns ergibt sich aus der Summe der Prozentwerte des Vermis und der beiden Hemisphären unter Aussparung der Ventrikelräume. Die Analysen der Gesamtgruppe hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Subgruppen ergeben keine signifikanten Unterschiede. Die geschlechtsspezifische Untersuchung ergibt bei den weiblichen Probanden zwischen den Gruppen ebenfalls keine hirnmorphologischen Unterschiede signifikanten Ausmaßes. Die männlichen Probanden zeigen jedoch einen leichten Trend ( $p=0,105$ ) zwischen den gesunden und den kranken Probanden und zwischen der Risikogruppe und der Kontrollgruppe ( $p=0,074$ ). Hier ist eine Volumenreduktion bei dem Gesamtkleinhirn der Risikogruppe (MW=13,91 %; SD=0,92) und der Patientengruppe (MW=13,74 %; SD=1,42) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (MW=14,74 %; SD=0,87) erkannt worden.

#### **4.4. Psychopathologische Untersuchungsergebnisse**

Die verwendeten Befunde der psychopathologischen Tests SPQ, SANS und SAPS wurden im Vorfeld der Untersuchungen im Rahmen der Erstuntersuchung ermittelt. Diese sind zum Vergleich mit den hirnmorphologischen Befunden aus den Aufzeichnungen der Basisdokumentation herangezogen worden. Die Werte des SPQ bewegen sich in Bereichen von 2 bis 52 (SD=12,55), wie sie in Tabelle 5 dargestellt sind.



**Tabelle 5: Ergebnisse der psychopathologischen Tests bei den Untergruppen**

Test	Risiko-Gr. 1 N=25 Mittelwert (SD)	Patienten-Gr. 2 N=12 Mittelwert (SD)	Kontroll-Gr. 3 N=26 Mittelwert (SD)
SPQ (ges.)	20,7 (11,7)	33,11 (12,94)	16,12 (10,34)
männl.	15,75 (8,21)	36,4 (7,85)	14,3 (12,75)
weibl.	23,6 (12,71)	27,33 (20,98)	16,9 (9,37)
SANS (ges.)		77,80 (41,95)	
männ.		83 (46,5)	
weib.		57	
SAPS (ges.)		41,8 (37,84)	
männ.		49,5 (38,9)	
weibl.		11	

#### 4.4.1. SPQ

Im Vergleich der SPQ-Werte bei den einzelnen Untergruppen sind deutliche Unterschiede zu beobachten. Die Patientengruppe zeigt ein sichtlich höheres SPQ-Niveau, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit hoher Signifikanz ( $p=0,001$ ). Geringer ist der Unterschied zwischen der Patientengruppe und der Risikogruppe ( $p=0,018$ ). Kein signifikanter Unterschied ergibt sich zwischen der Risikogruppe und der Kontrollgruppe ( $p=0,185$ ).

Wenn nur die männlichen Probanden betrachtet werden, zeigen sich zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe signifikante Unterschiede ( $p=0,008$ ). Zwischen der Kontrollgruppe und der Risikogruppe sind hingegen keine Unterschiede festzustellen. Es ist jedoch im Vergleich zwischen der Risikogruppe und der Patientengruppe eine deutliche Signifikanz zu erkennen ( $p=0,003$ ).

Die weiblichen Probanden zeigen hinsichtlich der SPQ-Werte zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.4.2. SANS und SAPS

Die Analyse der SANS und SAPS soll im Zusammenhang mit den hirnmorphologischen Befunden weiter unten beschrieben werden, da sie nur bei Patienten ermittelt wurden und keinen Vergleich der Gruppen untereinander zulassen.

### 4.5. Soziodemographische Ergebnisse

Im Vorfeld sind Komplikationen aus dem Schwangerschaftsverlauf der Probanden aus den Aufzeichnungen der Basisdokumentation eruiert und klassifiziert worden. Dazu gehören

Komplikationen, die mit Mangelversorgung des kindlichen Gehirns einhergehen können. Zu auffälligen Verläufen zählen zum Beispiel Mehrlingsschwangerschaft oder ein protrahierter Geburtsverlauf, welcher eine Intervention mittels Forceps, Episiotomie oder Sectio nötig machte. Die Angaben hierzu sind in der Basisdokumentation vielfältig und konnten individuell beurteilt werden. Auf Grund der subjektiven Dokumentation, in der ein zeitlicher Fokus einer eventuellen hypoxischen Schädigung nicht klar einzugrenzen ist, sind diese Items zugunsten der Übersichtlichkeit in einer Rubrik unter Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen zusammengefasst.

Genauer ist der Geburtstermin nach den Geburtsrichtlinien zu objektivieren. Der regelrechte Zeitpunkt liegt zwischen der 38. und der 42. Schwangerschaftswoche (Naegle-Regel). Abweichungen von diesem Zeitfenster wurden als auffällig betrachtet. Das Geburtsgewicht richtet sich nach der Normalverteilung, welches als regelrecht von 2500 Gramm bis 4200 Gramm klassifiziert wurde. Eine Unterteilung fand zusätzlich in zwei Stufen für Untergewicht (1500g- 2499g) und (< 1500 g) und in Übergewicht (>4200g) statt. Hinsichtlich der Beurteilung des Laufenlernens sollte das Kind laut allgemeiner Richtlinien bis zum 18. Monat befähigt sein. Angesichts dieser Betrachtung stellt sich eine verzögerte Entwicklung dar, wenn sich die Fähigkeit erst später einstellt.

**Tab. 6: Ergebnisse der soziodemographischen und geburtsspezifischen Daten der Untergruppen**

soziodem. Daten	Patienten-Gr. 2 N = 12 Normalbefund	Risiko-Gr. 1 N = 25 Normalbefund	Kontroll-Gr. 3 N = 26 Normalbefund
Schw.-Geb.-Kompl.	54,5 %	66,6 %	69,6 %
männl.	42,9 %	50 %	71,4 %
weibl.	75 %	80 %	68,8 %
Geb.-term.	81,8 %	70 %	86,4 %
männl.	85,7	50 %	83,3 %
weibl.	50 %	83,3 %	87,5 %
Geb.-gew.	70 %	90 %	90,9 %
männl.	85,7 %	75 %	100 %
weibl.	50 %	100 %	82,4 %
Laufen	81,8 %	100 %	100 %
männl.	74 %	100 %	100 %
weibl.	100 %	100 %	100 %
Drogen (THC,LSD)	66,6 %	17,7 %	12 %
männl.	62,5 %	11,1 %	0 %
weibl.	75 %	21,4 %	17,6 %

*Bezeichnung: Schw.-Geb.-Kompl.- Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen; Geb.-term.- Geburtstermin; Geb.-gew.- Geburtsgewicht. Die Prozentwerte der Schwangerschaftskompl. und Geburtsverlauf beziehen sich auf einen regelrechten Verlauf. (Ausschlusskriterien: Mehrlinge, Sectio, Forceps, Steislage, Episiotomie, Anpassungsstörungen, Vacuumextraktion); Geburtstermin bezieht sich auf regelrechten Termin zwischen 38. und 42. SSW (Ausschlusskriterien: >42.SSW und <38. SSW); Geburtsgewicht schließt alle sich im Normbereich zwischen 2500g und 4200g ein (Ausschlusskriterien: <2500g und >4200g); Laufen bis zum 18. Monat im Normbereich (Ausschlusskriterien: später als 18. Monat); Der Drogenkonsum psychotroper Drogen, wie THC oder LSD ist aufgeführt.*

Der Drogenkonsum von klassisch-psychotropen Drogen (THC, LSD) wurde ebenfalls in der Basisdokumentation berücksichtigt. Der Genuss von Alkohol wurde nicht extra klassifiziert, da sich die Beurteilung der Beeinträchtigung hier schwierig gestaltet.

Die Dokumentation von Medikation beinhaltet die Therapie mit Antipsychotika (Neuroleptika), den Konsum anderer (Pille, Antidepressiva) Medikamente und keiner Medikamente. Allerdings wurde die Medikation hinsichtlich der wenigen Fälle nicht explizit aufgeführt. Lediglich die Antipsychotika fallen hier bei der Patientengruppe ins Gewicht.

Für die prozentuale Berechnung der einzelnen Werte sind nur Daten herangezogen, die laut Basisdokumentation bekannt sind. Fehlwerte wurden nicht berücksichtigt.

Alle zusammengetragenen soziodemographischen und geburtsspezifische Daten sind in Tabelle 6 zusammen getragen.

#### **4.5.1. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen**

In den Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sind in den Untergruppen keine signifikanten Unterschiede nachzuweisen. Auch in der geschlechtsspezifischen Gruppierung der Untergruppen sind weder bei den männlichen Probanden noch bei den weiblichen Probanden signifikante Unterschiede der Gruppen zu erkennen.

#### **4.5.2. Geburtstermin**

In der Patientengruppe und der Kontrollgruppe sind neben dem Normalbefund, nur Fälle vor der 38. SSW beschrieben. Die Risikogruppe beinhaltet neben den termingerechten Geburten fünf vorzeitige und einen übertragenen Fall.

Die Geburtstermine der einzelnen Untergruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Dies ist auch in der geschlechtlichen Gruppierung der Untergruppen der Fall.

#### **4.5.3. Geburtsgewicht**

Das Geburtsgewicht ist neben dem Normalbefund noch in Untergewicht (1500g-2499g), mangelhaftes Gewicht (<1500g) und Übergewicht (>4200g) des Neugeborenen klassifiziert worden. Die Untergruppen beinhalten bei der Geburt neben den Normalbefunden nur Fälle von Untergewicht. Auch die betrachteten Geburtsgewichte sowohl aller Probanden als auch in Geschlecht gruppierte Probanden beschreiben in den Untergruppen keine signifikanten Unterschiede.

#### **4.5.4. Erlernen des Laufens**

Das Erlernen des Laufens beschreibt die Fähigkeit der motorischen Entwicklung der Probanden. Allerdings sind die hier ermittelten Daten und deren Unterschiede in den Untergruppen nicht signifikant. Dies gilt auch für die geschlechtsspezifische Betrachtung.

#### **4.5.5. Drogenkonsum**

Im Drogenkonsum der Probanden können signifikante Unterschiede dargestellt werden. Zunächst zeigt der Vergleich der Kontrollgruppe mit der Patientengruppe, dass deutlich mehr Probanden der Patienten (66,6 %) den mindestens einmaligen Konsum psychotroper Drogen bestätigten. Dieser Unterschied ist durch eine hohe Signifikanz geprägt ( $p=0,004$ ). Auch der Unterschied der Patientenpopulation zur Risikogruppe ist durch einen signifikanten Unterschied ( $p=0,023$ ) gekennzeichnet. Der Drogenkonsum der Risikogruppe ist mit 17,7 % zwar höher als der, der Kontrollgruppe (12%), ein signifikanter Unterschied ergibt sich daraus aber nicht.

Im geschlechtsspezifischen Bild betrachtet zeichnen sich bei beiden Geschlechtern nur signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe ab. Bei den männlichen Probanden ist der Unterschied mit  $p=0,038$  gesichert und bei den weiblichen Probanden ist der Unterschied mit  $p=0,014$  gesichert. Der Unterschied im Drogenkonsum zwischen der Risikogruppe und den Patienten ist lediglich tendenziell, auch bei den männlichen Probanden ( $p=0,074$ ) und den weiblichen Probanden ( $p=0,064$ ). Die Vergleiche der Kontrollen und der Risikopatienten erbrachten auch hier keine signifikanten Unterschiede.

#### **4.5.6. Erkrankungsdauer und Medikation**

Die Krankheitsdauer und die Medikation gilt nur für die Patientengruppe und soll im Zusammenhang mit den hirnmorphologischen Befunden analysiert werden.

### **4.6. Zusammenhang zwischen der Hirnmorphologie und der Psychopathologie der Untergruppen**

Die oben erwähnten Ergebnisse zeigen sowohl in der Hirnmorphologie des Vermis als auch bei den Werten des SPQ signifikante Unterschiede. Nun soll der Zusammenhang der Ergebnisse anhand einzelner Strukturen und ihrer Korrelationen zu den Befunden der Psychopathologie untersucht werden. Dies soll den Einfluss der Hirnmorphologie auf die Ergebnisse des SANS und SAPS und die geschlechtliche Differenzierung verdeutlichen.

#### **4.6.1. Ergebnisse des Vermis**

Die oben beschriebenen signifikanten Ergebnisse zeichnen sich bei den Vermisvolumina nur im Vergleich zwischen der Patientengruppe und der Risikogruppe ab. Die Befunde des SPQ-Tests zeigen hingegen die signifikanteren Unterschiede im Vergleich zwischen den Kontrollen und den schizophrenen Probanden. In der Analyse der Korrelation dieser Items ergibt sich zwischen den Volumina und dem SPQ Niveau keine signifikante Korrelation. Dies gilt auch für die einzeln betrachtete weibliche und männliche Probandengruppe.

Die nur bei den Patienten bestimmten Symptomskalen SANS und SAPS zeigen in der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung der Symptomatik und der Vermisvolumina. Die Werte der weiblichen Population kann aus Mangel an Daten nicht analysiert werden. Die männlichen Probanden zeigen hingegen in der Analyse der SAPS eine deutliche negative Korrelation von  $-0,9$  ( $p=0,037$ ). Das heißt, je ausgeprägter die Positivsymptomatik ist, desto kleiner ist das gemessene Vermisvolumina.

#### **4.6.2. Ergebnisse der Hemisphären**

Bei den Volumina der Hemisphären zeigen sich außer dem Trend, dass die männlichen Kleinhirnhemisphären der Kontrollgruppe am größten sind, keine signifikanten Unterschiede. In der Beurteilung der Korrelation zwischen den SPQ-Werten und den Volumina der linken und rechten Hemisphäre zeigen sich weder bei der Betrachtung der Gesamtgruppe noch bei der isolierten Betrachtung der einzelnen Geschlechter signifikante Ergebnisse.

Anders verhält es sich jedoch bei der Analyse der Symptomskalen. Hier weist die Ausprägung der Negativsymptomatik bei beiden Kleinhirnhemisphären eine negative Korrelation von je  $-0,886$  ( $p=0,019$ ) auf. Die einzelne Betrachtung der Geschlechter ist auch hier auf Grund der wenigen Werte nicht sinnvoll.

#### **4.6.3. Ergebnisse des gesamten Kleinhirnvolumens**

Eine Korrelation der gesamten Kleinhirnvolumina zu den SPQ-Werten ist nicht erkennbar. Bei den Gesamthirnvolumina zeigt sich eine negative Korrelation von  $-0,886$  ( $p=0,019$ ) beider Geschlechter in gleichem Maße zu den SANS-Werten, wie es schon bei den beiden Hemisphären beschrieben ist. Die einzelne Betrachtung der Geschlechter ist auch hier auf Grund der wenigen Daten nicht sinnvoll.

#### **4.7. Zusammenhang der Hirnmorphologie und den soziodemographischen Daten der Untergruppen**

In der Analyse der soziodemographischen Daten ergeben sich signifikante Befunde hinsichtlich des Drogenkonsums der einzelnen Untergruppen. Weiterhin soll die Krankheitsdauer und die Medikation hinsichtlich der hirnmorphologischen Befunde analysiert werden.

##### **4.7.1. Ergebnisse des Vermis**

Zusammenhänge zwischen der Hirnmorphologie des Vermis mit den erhobenen Daten des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufs, des Geburtstermins, des Geburtsgewichts, dem Erlernen des Laufens und des Drogenkonsums können in dieser Arbeit nicht aufgezeigt werden. Dies gilt auch für die geschlechtsspezifische Betrachtung.

Der Aspekt der Erkrankungsdauer zeigt eine signifikante positive Korrelation (0,636;  $p=0,048$ ), welcher einzig bei den weiblichen Probanden zu beobachten ist. In der Gesamtgruppe und bei den männlichen Untersuchten zeigen sich diese Ergebnisse nicht.

Inwiefern die Medikation Einfluss auf das Volumen des Vermis hat, kann nicht beurteilt werden, da alle Patienten medikamentös behandelt wurden.

##### **4.7.2. Ergebnisse der Hemisphären**

Ein Zusammenhang zwischen den Volumina der Hemisphären und in den erhobenen Daten des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufs, des Geburtstermins, des Geburtsgewichts, dem Erlernen des Laufens und dem Drogenkonsum lässt sich nur bei den Kleinhirnhemisphären der männlichen Probanden, hinsichtlich des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufes, erkennen. Hier ist eine Korrelation der linken Hemisphäre von 0,349 ( $p=0,046$ ) und eine Korrelation der rechten Hemisphäre von 0,354 ( $p=0,043$ ) nachgewiesen. Der Mittelwert der männlichen Probanden, bei denen eine Schwangerschafts- und Geburtskomplikation eruiert werden konnte, zeigt für die linke Hemisphäre eine Größe von 6,23 % (SD=0,58) und für die rechte Hemisphäre von 6,15 % (SD=0,56). Die Hemisphärenmittelwerte der männlichen Probanden ohne bekannte Komplikationen sind rechts mit 6,60% (SD=0,34) größer als links mit 6,58 % (SD=0,36).

Eine Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der Medikation ist bei den Hemisphären nicht zu erkennen.

#### 4.7.3. Ergebnisse des gesamten Kleinhirnvolumens

Ein Zusammenhang zwischen den Volumina und den erhobenen Daten des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufs, des Geburtstermins, des Geburtsgewichts, dem Erlernen des Laufens und dem Drogenkonsum lässt sich nicht nachweisen. Dies gilt auch für die geschlechtsspezifische Betrachtung.

#### 4.8. Zusammenhang der Händigkeit und der Symmetrie der Volumina bei den Untergruppen

Die Bestimmung der Händigkeit ist mittels Fragebogen, dem Edinburgh Handedness Inventory (Anhang 9.4.) bestimmt worden, welcher die meisten Tätigkeiten des Haushaltes beinhaltet. Eine Aufteilung der Ergebnisse fand in Rechtshänder und Nicht-Rechtshänder statt.

Die Frage der Lateralität ergibt sich aus der Differenz zwischen der rechten und der linken Kleinhirnhemisphäre und untersucht die Neigung zur Asymmetrie bei den Hemisphären der Untergruppen. (Tab. 7)

**Tab. 7: Ergebnisse Händigkeit und der Asymmetrie der Untergruppen**

	Risiko-Gr. 1 N = 12 Wert (SD)	Patienten-Gr. 2 N = 25 Wert (SD)	Kontrolle-Gr. 3 N = 26 Wert (SD)
Händigkeit (Rh.)	90 %	90,9 %	91,3 %
männlich	83,3 %	77,8 %	100 %
weiblich	100 %	100 %	87,5 %
Lateralität (re.-li.)	0,03 % (0,13)	-0,02 % (0,16)	0,03 % (0,11)
männlich	-0,007 % (0,13)	-0,07 % (0,17)	0,03 % (0,08)
weiblich	0,05% (0,13)	0,08 % (0,1)	0,03 % (0,12)

*Rh. sind die Prozente der Rechtshänder, welche die jeweiligen Gruppe enthält; re.-li. ist die Differenz der Prozentwerte zwischen der rechten und der linken Hemisphäre.*

##### 4.8.1. Händigkeit

Die Analyse der Händigkeit zeigt zwischen den Untergruppen keine signifikanten Unterschiede, sowohl in der Gesamtgruppe als auch aus der geschlechtsspezifischen Sicht.

Weiterhin sind auch keine Korrelate zwischen Händigkeit und der Hirnmorphologie zu erkennen.

#### 4.8.2. Symmetrie

Die Untergruppen zeigten keine Unterschiede in der Symmetrie zwischen den Hemisphären, weder in der Gesamtgruppe noch im geschlechtsspezifischen Sinn.

#### 4.9. Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede sollten im Hinblick auf die Hirnmorphologie der Probanden berücksichtigt werden, indem die Probanden in eine männliche und eine weibliche Subgruppe geteilt wurden. In diesem Sinn sind die signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der untersuchten Daten mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert worden.

Hier zeigen sich signifikante Unterschiede, sowohl bei den Hemisphären als auch bei dem Vermis. Die linken Kleinhirnhemisphären weisen einen Volumenunterschied mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$  auf, und streuen bei den 25 männlichen Probanden um einen Mittelwert von 6,49 % (SD=0,5) in einem Bereich zwischen mindestens 5,38 % bis maximal 7,29 %. Die rechten Hemisphären unterscheiden sich von den weiblichen mit einer Signifikanz von  $p = 0,001$ , und bewegen sich um einem Mittelwert von 6,48 % (SD=0,52; Min=5,2 %; Max=7,3 %) auf ähnlichem Niveau. Die Vermisvolumen zeigen mit einer Signifikanz von  $p = 0,021$  bei den männlichen Probanden ebenfalls einen größeren Mittelwert von 1,16 % (SD=0,22; Min=0,88 %; Max=1,79 %).

Die 38 weiblichen Probanden zeigen durchweg kleinere Volumina. Der Mittelwert der linken Kleinhirnhemisphären ist 5,68 % (SD=0,7; Min=4,96 %; Max=7,98 %). Der Mittelwert der rechten Hemisphären ist 6,03 % (SD=0,69; Min=4,79 %; Max=7,97 %). Der Mittelwert der Vermisvolumen ist bei den weiblichen Probanden mit 1,03 % (SD=0,17; Min=0,69 %; Max=1,42 %) kleiner als der, der männlichen Probanden. Diese geschlechtlichen Unterschiede beziehen sich auch auf die Betrachtung des gesamten Kleinhirnvolumens. Mit einer Signifikanz von  $p = 0,001$  zeigen die weiblichen Probanden kleinere Volumina. Die weiblichen Kleinhirnvolumina haben einen Mittelwert von 13,04 % (SD=1,5; Min=10,7 %; Max=17,19 %). Die Volumina der männlichen Probanden liegen mit einem Mittelwert von 14,12 % (SD=1,13; Min=11,47 %; Max=15,94 %) darüber.

Die Analyse der soziodemographischen, psychopathologischen Daten und die Ergebnisse der Händigkeit und der Symmetrie zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechtszugehörigkeit.



## **5. Diskussion**

### **5.1. Beurteilung der Ergebnisse der Hirnmorphologie**

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den hirnmorphologischen Veränderungen des Kleinhirns von Patienten mit einer Schizophrenie und deren Verwandten. Ziel dieser Arbeit ist es zunächst, diese Veränderungen bei den Schizophrenen im Vergleich zu den Kontrollen zu identifizieren. Weiterhin gilt es Veränderungen bei den Verwandten ersten Grades zu finden und mit den Befunden der Patienten zu vergleichen. Wenn sich die im Vorfeld beschriebenen genetischen Zusammenhänge auch in der Hirnmorphologie der Familienmitglieder abzeichnen, besteht die Möglichkeit, dass sich der erhöhte Risikograd für die Verwandtschaft auch an Hand dieser Veränderungen erklären lässt.

#### **5.1.1. Vermis**

Die Ergebnisse der Arbeit im Bereich der Volumenveränderungen des Vermis ergeben eine leichte Vergrößerung dieser Struktur bei den Schizophrenen, welche sich im Rahmen der Gesamtgruppe am deutlichsten abzeichnet. Bei der Analyse der einzelnen Geschlechtergruppen geht die Deutlichkeit der Befunde verloren. Die Vermisvolumina der Kontrollgruppe sind sehr breit gefächert und liegen im Wertebereich der Patienten und der Risikogruppe, so dass das Volumen des Vermis die Pathologie der Schizophrenie hier nicht alleine erklärt.

Veränderungen des Vermisvolumens in vorangegangenen Studien beschrieben sehr unterschiedliche Ergebnisse.

In der Studie von LEVITT JJ UND MCCARLEY RW ET AL. (1999), welche ebenfalls die quantitative Volumetrie zerebellärer Strukturen zum Thema hatten, wurde mittels MRT das Vermisvolumen von jeweils 15 Kontrollpersonen und 15 schizophrenen Patienten untersucht. Das Resultat dieser Untersuchung war ein größeres Volumen des Vermis bei Patienten mit Schizophrenie im Gegensatz zu den Kontrollprobanden. Weiterhin stellten sie eine vermehrte weiße Substanz des Vermis fest und wiesen eine signifikante Korrelation zwischen der Positivsymptomatik der Patienten und der Zunahme der weißen Substanz des Vermis nach. Mit diesen Ergebnissen konnte der Einfluss morphologischer Veränderungen des Vermis auf die Psychopathologie der Schizophrenie dargestellt werden. Allerdings beruhen die von LEVITT JJ UND MCCARLEY RW ET AL. ermittelten Ergebnisse nur auf den Untersuchungen

einer relativ kleinen Anzahl von Probanden. Wie es sich bei Verwandten der Patienten verhält, ist nicht beschrieben.

Zu anderen Ergebnissen kamen 1999 die Forscher NOPOULOS PC UND CEILLEY JW ET AL., die den Einfluss morphologischer Veränderungen des Vermis bei Schizophrenen, insbesondere am Konzept der „cognitiven Dysmetria“ untersuchten. Wie schon erwähnt, häufen sich die Hinweise, dass das Zerebellum an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt ist. Vorteil dieser Studie ist die größere Probandengruppe von jeweils 65 männlichen Patienten und 65 männlichen Gesunden. Bei den beiden Gruppen sind die Strukturen, welche am Konzept der „cognitiven Dysmetria“ beteiligt sind (Frontalhirn, Thalamus, Zerebellum) untersucht worden. Interessant für die vorliegende Arbeit ist jedoch das zum Vergleich herangezogene zerebelläre Gesamtvolumen und das Vermisvolumen. Der Vermis wurde mittels sagittalen Mittelschnittes in drei Areale gegliedert und volumetrisch vermessen, wobei ein vermindertes Volumen des Vermis bei den Patienten auffiel. Dieses reduzierte Volumen ist durch den anterioren Vermisanteil begründet.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen JOYAL CC UND PENNANEN C im Jahr 2004, welche mittels MRT-Verfahren das Volumen des Vermis und der Hemisphären bei schizophrenen Männern untersuchten. Diese Studie umfasste 36 Patienten und 26 gesunde Kontrollen. Der Vermis wurde auch hier im mittelsagittalen Schnitt in drei Regionen untergliedert und volumetrisch vermessen. Im Ergebnis fiel hierbei ebenfalls ein verkleinertes Volumen des gesamten Vermis bei den Patienten auf. Als zusätzlichen Parameter wurde in dieser Studie der Alkoholkonsum berücksichtigt. Die Patientengruppe beinhaltete die Subgruppen Alkoholiker und Nichtalkoholiker. In der Analyse der Vermisareale war der posteriore Vermisanteil in beiden Subgruppen gleichermaßen auffällig, während der anteriore Vermisanteil lediglich bei den Patienten mit übermäßigem Alkoholkonsum verändert war. Der Faktor des Alkoholkonsums zeichnete sich nur im anterioren Vermisanteil ab. Veränderungen der posterioren Areale können nicht durch Alkoholkonsum erklärt werden. Die Annahme, dass es sich um ein Korrelat der Schizophrenie handeln könnte, wurde dadurch gestützt.

1997 lief unter JACOBSEN LK UND GIEDD JN ET AL. eine Studie zur morphologischen Untersuchung des Zerebellums bei jungen Probanden mit der Diagnose einer „childhood-onset“- (early-onset) - Schizophrenie. Die Intention dieser Studie war es, frühzeitige morphologische Hinweise des Kleinhirns zu finden, welche auf die Genese der Schizophrenie Einfluss haben könnten. JACOBSEN LK UND GIEDD JN ET AL. vermuteten eine neuronale Fehlentwicklung und damit schon frühzeitige Hinweise auf die spätere Entwicklung einer Schizophrenie. Zu diesem Zweck wurden 24 Patienten im mittleren Alter von 14 Jahren

(SD=2,2) untersucht. Dazu wurde das Volumen des inferior-posterioren Lappens des Vermis lokalisiert und manuell ausgemessen. Die Probanden zeigten vier Jahre (SD=1.9) vorher schizophrene Symptome. Die Befunde wurden mit einer Kontrollgruppe von 52 gesunden Kindern verglichen. Diese Studie ergab ein signifikant verkleinertes Vermisvolumens bei den Patienten und bestätigten die bisher bei Erwachsenen gefundenen Ergebnisse auch für jüngere Patienten mit Schizophrenie.

Die Frage besteht jedoch nach wie vor, ob die Veränderungen degenerativ durch die Schizophrenie bedingt sind oder ob sie schon vorher vorhanden waren und sich letztendlich in einer Schizophrenie äußerten.

Zu diesem Thema existieren nur wenige Studien und diese mit sehr inkonsistenten Ergebnissen. Zu den morphologischen Veränderungen des Zerebellums bei Schizophrenen sind noch einige Studien zu erwähnen.

Eine post-mortem Untersuchung des Volumens vom Vermis wurde 2000 in Schizophrenia Research von SUPPRIAN T UND ULMAR ET AL. publiziert, weil die bis dahin eindeutige vom CT gemessene Atrophie des Zerebellums in 40 % der Fälle bei Patienten nachgewiesen wurde, diese aber mittels modernerer MRT-Analysen nicht repliziert werden konnte. Von zwölf Patienten und zwölf Gesunden Probanden wurde das mittlere sagittale Areal des Vermis eines in Formaldehyd fixierten Zerebellums morphologisch untersucht. In dieser Publikation waren keine Gruppenunterschiede zu finden. Sekundäre Prozesse wie Alkohol- oder Drogenabusus waren in dieser Studie nicht explizit als mögliche Einflussnehmer auf die Morphologie des Vermis auszuschließen.

Dem gegenüber steht wiederum die Publikation von OKUGAWA G (2003). OKUGAWA G ET AL. untersuchten das Volumen von Zerebellum und Vermis bei 59 chronisch an Schizophrenie erkrankten Patienten und 57 gesunden Kontrollen mittels MRT-Verfahren.

Hier stellte sich ein verkleinertes Vermisvolumen im Gegensatz zu der Kontrollgruppe dar, welches bei den männlichen Schizophrenen signifikanter ausgeprägt war als bei den weiblichen Patienten.

Insgesamt finden sich in der Literatur zu diesem Thema unterschiedliche Resultate. Die gelieferten Ergebnisse, die einen verkleinerten Vermis nachweisen, sind häufiger. Studien, die keine signifikanten Resultate ergeben, sind ebenfalls zu finden.

Ein vergrößertes Vermisvolumen bei schizophrenen Patienten ist äußerst selten publiziert, wie 1999 von LEVITT JJ UND MCCARLEY RW ET AL.

Das könnte auf ein Selektionsbias der Publikationen zurückzuführen sein.

Insgesamt ist jedoch aus den vorangegangenen Studien ersichtlich, dass morphologische Veränderungen bei schizophrenen Patienten sehr häufig zu finden sind. Diese Volumenveränderungen sind aber oft als sehr subtil beschrieben und bewegen sich an der Grenze des Nachweisbaren. Ursachen dieser Veränderungen können vielschichtig sein.

Ein vergrößertes Volumen des Vermis bei Schizophrenen wird hauptsächlich der vermehrten weißen Substanz zugeschrieben (LEVITT JJ ET AL., 1999). Die weiße Substanz ist das sichtbare Korrelat der Leitungsbahnen im Gehirn. Eine frühe neuronale Fehlentwicklung wird für die vergrößerten Volumina verantwortlich gemacht und begründen sich in einer fehlerhaften axonalen oder synaptischen Verzweigungen oder in Fehlern bei der Apoptose. Die Apoptose entspricht einem natürlichen genetisch programmierten Zelltod, welche diese Fehlverzweigungen korrigieren soll. Diese Theorie vertreten FEINBERG I ET AL. in ihrer Veröffentlichung von 1990.

Für diese Theorie spricht der Zeitpunkt des Auftretens der geistigen Störungen. Diese fallen bei den „early-onset“-Schizophrenien häufig in die Zeit der Pubertät. In diese Zeit fällt auch die Phase des Organisationsstadiums, wo im Rahmen des Reifeprozesses des Hirns die Dichte der Synapsen absinkt, welche sich in den ersten drei Lebensjahren ausgebildet hatten.

Untersucht wurde diese Erkenntnis mittels EEG- und PET-Analysen, deren Aktivitätsintensität mit der Synapsendichte korreliert. Direkt nach der Geburt erfahren die Nervenzellen einen Proliferationsschub und bilden zahlreiche Verbindungen aus. Es wird angenommen (FEINBERG I ET AL., 1990), dass sich diese Verbindungsbildungen auch im Volumen der Hirnstrukturen niederschlagen und nicht nur Membraneffekte sind. Im Organisationsstadium werden nur wenige sinnvolle Neuronenverbindungen erhalten. Der größte Teil wird durch Apoptose im Laufe der Zeit wieder zurückgebildet. Dieses Stadium nennt man auch die späte Reifung. Möglicherweise ist ein Defekt der Rückbildung die Ursache für den Verbleib vieler überflüssiger noch erhaltener Verbindungen, welche die Symptome vom Wesen der Schizophrenie erzeugen können. Diese Erkenntnisse (FEINBERG I ET AL., 1990) wurden zwar aus der Entwicklung des Frontallappens gewonnen, aber die neuronale Entwicklung des Kleinhirns und die schon oft beschriebene funktionelle Verknüpfung dieser beiden Strukturen (ANDREASEN ET AL., 1998; LEVITT JJ ET AL., 1999) lässt Parallelen zum Kleinhirn vermuten. Für diese Hypothese spricht neben dem signifikant vergrößerten Vermisvolumen bei den Patienten auch deren frühzeitig erkennbare Morphologie im Vermis. Die morphologischen Veränderungen zeigen bei unseren Probanden keine Korrelation zur Krankheitsdauer, so dass eine Dynamik im Verlauf der Krankheit nicht

gestützt wird. Diese Annahme kann in der vorliegenden Arbeit wegen der wenigen Fallzahlen und der nur einmaligen Messung pro Proband nicht hinreichend gestützt werden.

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Ätiologie und der Epidemiologie der Schizophrenie sind schon lange bekannt (BERGER LEHRBUCH FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE 1998). Beide Geschlechter erkranken zwar gleich häufig an Schizophrenie, es sind aber unterschiedliche Manifestationsalter bekannt. Männer erkranken im Durchschnitt früher als Frauen. Es wird berichtet, dass männliche gegenüber weiblichen Schizophrenen ausgeprägtere prämorbid Persönlichkeitsmerkmale und häufiger zerebrale Strukturveränderungen aufweisen (JABLENSKY A, 1992). Diese Vermutungen hinsichtlich der zerebralen Veränderungen konnten im Vergleich zwischen den Risikoprobanden und den Patienten bestätigt werden. Die männlichen Patienten weisen deutliche signifikante Unterschiede mit größeren Vermisvolumina im Vergleich zu der Risikogruppe auf. Das Ergebnis konnte im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht bestätigt werden. LEVITT JJ ET AL. (1999) stellten in ihren Ergebnissen eine Differenzierung zwischen männlichen und weiblichen Probanden nicht dar. Jedoch gibt es andere Studien, deren Thema sich mit geschlechtlichen Unterschieden befassen.

SLEWA-YOUNAN ET AL. (2004) untersuchten 64 EEG's schizophrener Patienten, welche während diverser Geistesaufgaben aufgezeichnet wurden, um die funktionellen Verbindungen anhand der Gammaphasen (40Hz) zu beurteilen. Die Geschwindigkeit der globalen Aktivität war bei den weiblichen Probanden in der chronischen Phase der Schizophrenie stärker reduziert als bei den weiblichen Probanden, bei denen sich eine Schizophrenie erst kürzlich manifestierte. Hier war die Funktion der Verbindungen bei den Frauen sogar schneller. Diese Ergebnisse spiegeln zwar nur die Funktion der Assoziationen zwischen den Strukturen wieder und nicht die Morphologie, jedoch ist anhand der Resultate anzunehmen, dass der Verfall der Verbindungen in der chronischen Phase anzusiedeln ist und sich eine gewisse Dynamik im Krankheitsverlauf abzeichnet.

Volumetrische Veränderungen bei schizophrenen Patienten, deren Ausmaß vom Geschlecht beeinflusst ist, untersuchten auch 2003 HIGHLEY JR ET AL.. Hier wurde jedoch die Gyrfikation und der Anteil der weißen Substanz des Kortex und nicht die, des Zerebellums quantitativ beurteilt. Das Resultat dieser Arbeit zeigte, dass weibliche schizophrene Probanden geringere okzipito-temporale Anteile der weißen Substanz in beiden Hemisphären aufwiesen als die männlichen Schizophrenen und die, der Kontrollen. HIGHLEY JR vermutet den Grund der Veränderungen in geschlechtsspezifischen Unterschieden hinsichtlich der

Verbindungen der weißen Substanz okzipito-parietaler Strukturen. Zerebelläre Strukturen insbesondere der Vermis sind diesbezüglich nicht oft untersucht worden.

Diese Ergebnisse zeigten deutliche Veränderungen zwischen den Geschlechtern.

Die oben berichteten stärkeren morphologischen Veränderungen bei den männlichen Patienten und der vermehrten Substanz lassen sich in der vorliegenden Arbeit bestätigen, wenn man voraussetzt, dass sich die Vermisvergrößerung in der weißen Substanz begründet.

Bei den weiblichen Probanden ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Möglicherweise ist die frühere Manifestation der Krankheit und die größeren hirnmorphologischen Veränderungen bei den männlichen Probanden die Ursache für die deutlichen Befunde. Es bleibt spekulativ, ob sich im späteren Verlauf bei den weiblichen Probanden ähnliche Befunde zeigen.

Bei der Risikogruppe kann kein vergrößertes Vermisvolumen nachgewiesen werden, obwohl die erblich bedingte Prädisposition vermuten lässt, dass die genetisch assoziierte neuronale Fehlentwicklung auch bei einem Teil dieser Gruppe zu finden ist. Möglicherweise läßt die kleine Stichprobe messbare Befunde und schlüssige Aussagen darüber nicht zu.

Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit zeigen hinsichtlich des Vermisvolumens bei der Risikogruppe ähnliche Werte wie die der gesunden Kontrollgruppe. Es ist kein Trend in Richtung der Befunde der Schizophrenen zu beobachten.

Der familiäre Einfluß wurde von THOMPSON PM ET AL. (2000) anhand einer Zwillingsstudie nachgewiesen. Schizophrene Patienten und ihre gesunden Geschwister zeigten kognitive Defizite im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Morphologisch können diese Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit nicht gestützt werden.

Vergangene Untersuchungen zu dem Thema bezogen sich ebenfalls auf Gruppen zwischen Gesunden und ihren erkrankten Zwillingen.

Die Untersuchungen der Hirnmorphologie bei Zwillingen, die STAAL WG ET AL. (2000) beobachteten, zeigten einen vergrößerten dritten Ventrikel bei Schizophrenen und bei ihren gesunden Zwillingen. Teilweise zeigten die Erkrankten und ihre gesunden Zwillinge eine Reduktion des zerebralen Volumen. Das zerebelläre Volumen sowie der Parahippocampus oder die Amygdala wurden in dieser Studie auch untersucht. Diese Strukturen zeigten abnorme signifikante Veränderungen zwischen den Zwillingen und den Kontrollprobanden. Die Ergebnisse des dritten Ventrikels dieser Studie lassen genetische Effekte für die Pathogenese der Schizophrenie vermuten.

LAWRIE SM ET AL. (1999) untersuchten hingegen das hirnmorphologische Korrelat bei Schizophrenen und einer Risikogruppe, welche nicht der gleichen Familie angehörten. Eine

Ventrikelvergrößerung wie in STAAL'S Studie konnte bei den Risikoprobanden nicht eruiert werden. Seine Ergebnisse bekräftigen die Annahme, dass die Gene die Hirnmorphologie dahingehend beeinflussen, um das Auslösen einer Schizophrenie zu fördern.

Eine veränderte Morphologie des Vermis kann in der vorliegenden Arbeit für die Risikogruppe nicht gezeigt werden. Die Hirnstrukturen der Risikoprobanden orientieren sich an den Werten der gesunden Kontrollgruppe und nicht an den Volumina wie sie bei den Schizophrenen zu beobachten sind. Das kann zum Teil an der Auswahl der Probanden liegen, bei denen es sich nicht um Zwillinge, sondern um gewöhnliche Geschwister handelt, deren genetisches Material nicht in dem Maße korreliert wie es bei Zwillingen der Fall ist. In der Epidemiologie, bei dem das Erkrankungsrisiko eines eineiigen Zwillings eines schizophrenen Patienten (46%) im Gegensatz zu zweieiigen Zwillingen (14%) höher ist (BERGER LEHRBUCH FÜR PSYCHIATRIE 1998), wird dieser Einfluss ebenfalls deutlich.

Studien, in denen das Vermisvolumen von Schizophrenen und deren Verwandten untersucht wurde, sind dünn gesät. An frühere Ergebnisse in dem Bereich kann darum nicht direkt angeknüpft werden. Die Ergebnisse bezüglich anderer Strukturen, deren Veränderungen bei den Verwandten im leichten Maße beobachtet wurden, können für Befunde des Vermis nicht nachvollzogen werden. In der vorliegenden Arbeit ist der genetische Unterschied größer als bei den oben erwähnten Zwillingsstudien.

### **5.1.2. Hemisphären**

Die in der Problemstellung aufgeführten Punkte sollen auch anhand der Ergebnisse der Hemisphären analysiert werden. Die in der vergangenen Literatur beschriebenen Untersuchungen, welche morphologische Befunde der Kleinhirnhemisphären Schizophrener und Gesunder untersuchten, zeigen weniger deutliche Befunde als die des Vermis (LEVITT JJ ET AL., 1999). Diese sind in einer Review-Studie (2000) von SHENTON EM ET AL. zusammengetragen worden. Für das Kleinhirn stellten sich in dieser Studie inkonsistente Ergebnisse heraus.

In der vorliegenden Arbeit zeigen sich in der gesamten Gruppe keine signifikanten Hinweise für volumetrische Veränderungen der Hemisphären zwischen den Untergruppen. Lediglich die männlichen Patienten und Risikoprobanden zeigen kleinere Volumina der rechten Hemisphäre, die allerdings nicht eindeutig im Signifikanzniveau liegen.

In vielen früheren Studien sind neben dem Vermis auch Veränderungen der Hemisphären untersucht worden.

Beispielsweise zeigten die Resultate der volumetrischen Analyse der Kleinhirnhemisphären von OKUGAWA G ET AL. (2003), dass bei 116 untersuchten chronisch schizophrenen Patienten keine Unterschiede zwischen den Kranken und den Gesunden zu finden waren.

Auch die Ergebnisse von ICHIMIYA T ET AL. von 2001 fielen ähnlich aus. Sie untersuchten 40 schizophrene Patienten, welche wie in dieser Arbeit unter Neuroleptikatherapie standen. Außer einem reduzierten Vermisvolumen bei den Patienten konnten keine weiteren Unterschiede in anderen zerebellären Strukturen gefunden werden. Eine Untersuchung der Volumina nur bei den Männern wurde 2004 von JOYAL CC ET AL. im Psychiatry Research publiziert. Diese Ergebnisse sollen zur geschlechtsspezifischen Analyse überleiten. Hier sind ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Kleinhirnhemisphären beobachtet worden. Dennoch war ein leichter Trend bei den rechten Hemisphären zu erkennen, wie er sich auch in der vorliegenden Arbeit abzeichnet. Bei den Risikoprobanden und bei den Patienten waren geringere Volumina aufgefallen. Die obigen Ergebnisse des Vermis sowie die vergangenen erwähnten Studien über die hirnmorphologischen Veränderungen während der Schizophrenie, die sich auch auf das Gesamtkleinhirn beziehen (KELLER A, 2003), lassen vermuten, dass sich diese Veränderungen auch bei der Betrachtung der Hemisphären abzeichnen, in denen der von KELLER beschriebene progressive zerebelläre Verlust sich in der Adoleszenz bei Schizophrenen fortsetzt. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede können darin begründet sein, dass sich die Schizophrenie bei den Männern zum einen eher (JABLENSKY A, 1992; BERGER, 1998), zum anderen aber auch mit den oben schon beschriebenen häufiger deutlicheren zerebralen Strukturveränderungen (JABLENSKY A, 1992; BERGER LEHRBUCH FÜR PSYCHIATRIE 1998) zeigt. Allerdings bleibt es auch hier spekulativ, ob sich im chronischen Verlauf bei den weiblichen Probanden ebenfalls solche Veränderungen zeigen. Die Morphologiebefunde der Hemisphären bei den männlichen Probanden sind nur tendenziell und nicht signifikant verändert.

MALLA AK ET AL. untersuchten 1999 Geschlechtsunterschiede an frontalen und temporalen Regionen. Die Ergebnisse erbrachten gegenteilige Resultate hinsichtlich des Geschlechts. Es wurde eine stärkere Atrophie der Regionen bei der weiblichen Kohorte beschrieben. Diese Ergebnisse zusammen mit den Resultaten des Kleinhirns in der vorliegenden Arbeit verdeutlichen die inkonsistenten Resultate der Studien zu diesem Thema, wie es im Review von SHENTON EM ET AL. (2001) über die Hirnmorphologie Schizophrener schon dargestellt war.

Da die Ergebnisse außerhalb der Signifikanzgrenzen liegen, besteht letztlich der Schluss, dass sich auch hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Betrachtung keine nachweisbaren



Veränderungen der Kleinhirnhemisphären beweisen lassen. Die in der Vergangenheit beschriebenen inkonsistenten Ergebnisse bei Veröffentlichungen zur Volumetrie des Kleinhirns spiegeln sich in den Ergebnissen wieder und können bestätigt werden.

### **5.1.3. Gesamtvolumen des Kleinhirns**

In den Studien der Hirnmorphologie, welche das Kleinhirn Schizophrener untersuchten, wurde oft das gesamte zerebelläre Volumen beurteilt und nicht alleine die Hemisphären. Darum soll bei der Gelegenheit auch hier darauf eingegangen werden. Das Zerebellum ist in das Verhalten und auch in kognitive Prozesse involviert (TURNER R, 2004). Weiterhin wurden bei Patienten, die in der Adoleszenz Symptome der Schizophrenie zeigten, Kleinhirnanomalien mit Dysfunktionen nachgewiesen. Diese Dysfunktionen sind mutmaßlich an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt. In zahlreicher Literatur (KELLER A, 2003; SUPPRIAN T, 2000) stellten sich diese Dysfunktionen als Volumenabnahme dar. In der Studie von VOLZ HP ET AL. (2000) sind die morphologischen Korrelate zwischen Schizophrenen und Gesunden untersucht worden. Es stellten sich bei den Kranken Volumenreduktionen des Frontallappens (Gyrus frontalis sup. und med.), des Temporallappens (Gyrus temporalis sup. und inf.), des Thalamus, der linken zerebellären Hemisphäre und des rechten zerebellären Vermis dar.

Damit wiesen sie ein verkleinertes Volumen der drei Schlüsselstrukturen (Frontallappen, Thalamus, Zerebellum) des Modells der kognitiven Dysmetrie nach. Ähnliche Resultate erbrachten auch die Untersuchungen von KELLER A ET AL. (2003). Sie untersuchten den Verlauf der morphologischen Entwicklung des Zerebellums bei der „childhood-onset“-Schizophrenie im Vergleich mit Gesunden. Im Gegensatz zu den gesunden Probanden zeigten die Kleinhirnvolumina der Kranken einen progressiven Verlust während der Adoleszenz. Dieser zerebelläre Verlust wurde auch in vergangenen Studien für das zerebrale Volumen beschrieben (GIEDD JN ET AL., 1999). Inwiefern diese Befunde die Funktion beeinträchtigen, soll weiter unten im Zusammenhang mit den erhobenen psychopathologischen Daten diskutiert werden. Vorab zeigten schon JACOBSEN LK ET AL., 1997 und VOLKOW ND ET AL., 1992 zerebelläre Funktionsstörungen bei Schizophrenen. Die Häufung von Hinweisen einer kognitiven Beteiligung des Kleinhirns (REVIEW MIDDLETON FA, 2000) beziehen sich auf eine Verschlechterung exekutiver Funktionen und der Merkfähigkeit bei Schizophrenen (SCHMAHMANN JD, 1998). Damit ist auch die kognitive Dysmetrie in der Störung der kortiko-zerebello-thalamo-kortikalen Achse begründet (ANDREASEN NC, 1996).

Der genetische Einfluss auf die Schizophrenie hinsichtlich der hirnmorphologischen Veränderungen, die schon von THOMPSON PM ET AL. (2000) und von STAAL WG ET AL. (2000) anhand von Zwillingsstudien geschildert wurde, zeigt sich auch in den jetzigen Ergebnissen leicht. Ein Trend der Risikogruppe zu einer Verkleinerung des Kleinhirns bei den männlichen Probanden kann beobachtet werden.

Bei MC DONALD C ET AL. (2002) wurde ein Zusammenhang zwischen hirnmorphologischen Auffälligkeiten zwischen Schizophrenen und ihren Verwandten anhand der Morphologie der Ventrikel gezeigt. Die Studie von AUSTIN CP ET AL. (2003) beschäftigte sich mit der balancierten Translokation DISC1 (Disrupted in Schizophrenia-1), einer genetischen Anomalie. Diese ist bei zahlreichen an Schizophrenie und anderen geistigen Störungen erkrankten Mitgliedern größerer schottischer Familien nachzuweisen und zeichnet den genetischen Hintergrund deutlich ab. Das Vorhandensein dieser genetischen Aberration ist signifikant prädisponierend für das Auftreten einer Schizophrenie. Eine Expression von DISC1 im Kortex findet sich neben der Amygdala, dem Hypothalamus und den subthalamischen Kernen und auch im Zerebellum. Damit kann ein Einfluss dieser genetischen Komponente auf die Pathogenese der Schizophrenie nicht ausgeschlossen werden und stützt die Veränderungen, die sich auch bei der Risikogruppe zeigen.

Als Schlussfolgerung muss jedoch angemerkt werden, dass diese beobachteten Veränderungen nicht signifikant eindeutig sind, sondern lediglich einen Trend zeigen, der sich nur bei der männlichen Population zeigte.

Die Untersuchungen, in denen das Zerebellum keine morphologischen Korrelate aufwies, (STAAL WG, 2000; JOYAL CC, 2004) können das Ergebnis der vorliegenden Arbeit bestätigen.

## **5.2. Zusammenhang hirnmorphologischer Veränderungen mit psychopathologischen Befunden**

Um die Pathogenese der verschiedenen Geisteskrankheiten zu erkunden, sind schon viele Versuche der Deutung äußerlich sichtbarer Merkmale des Schädels unternommen worden. Die pseudowissenschaftliche Lehre der Phrenologie beschäftigte sich vor allem am Anfang des 20. Jahrhunderts damit, Rückschlüsse über Charaktere und Geistesgaben von Menschen aus der Schädelform zu ziehen. Von der Phrenologie wurde wegen der ernüchternden Ergebnisse und auch wegen der Überschattung rassistischer Deutungen schnell wieder Abstand genommen.

Die Untersuchung der Hirnmorphologie soll keineswegs mit der Phrenologie gleichgesetzt werden. Jedoch soll mit den technischen Möglichkeiten, durch Analyse der anatomischen Gegebenheiten der Hirnstrukturen, untersucht werden, ob ein Zusammenhang zu den Symptomen der Schizophrenie besteht.

Zur psychopathologischen Beurteilung der Schizophrenie sind die SPQ-Werte und die Symptomskalen SANS und SAPS herangezogen worden. Diese wurden mittels Fragebogen bestimmt, welche sich im Anhang befinden und in der Einleitung genauer beschrieben sind.

### **5.2.1. SPQ**

Der in den Methoden schon erklärte Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) ist eine Selbsteinschätzung der neun oben bezeichneten Symptomkomplexe. Der Normwert ergab sich aus einer gesunden Kohorte von 665 Studenten, denen der SPQ-G, die deutsche Version des SPQ (KLEIN C ET AL., 1997), zu Grunde gelegt ist.

JAHN T ET AL. (1995) und KLEIN C ET AL. (1996a,b) haben in diesen Testergebnissen Unterschiede zwischen gesunden Probanden und schizophrenen Patienten festgestellt, weshalb diese Werte auch als Validitätskriterium für die Schizophrenie veranschlagt wurden. Hohe Werte im SPQ kennzeichnen ein hohes Maß an schizotypischer Persönlichkeit, die bei Schizophrenen, sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch bei anderen Arbeiten (ROSSI A ET AL., 2002; KLEIN C ET AL., 1996a,b) gemessen wurden.

Dieser Zusammenhang wurde auch in Familienanalysen untersucht. CATTS SV ET AL. untersuchten 2000 die SPQ-Testergebnisse von Eltern schizophrener Kinder und Eltern gesunder Kinder. Dabei konnten keine konsistenten Defizite bei den Eltern der schizophrenen Kinder, die anhand des Testes erkannt werden können, reproduziert werden.

In einer neueren Studie (VOLLEMA MG ET AL., 2002) sind ebenfalls Verwandte von Schizophrenen untersucht worden. Die Untergruppen bestanden aus Schizophrenen, Eltern von Schizophrenen, Zwillingen schizophrener Patienten und Kindern schizophrener Patienten. Das Resultat ergab lediglich Defizite bei den Patienten im Vergleich mit den anderen Untergruppen. Dennoch konnten leicht erhöhte Werte bei den Zwillingen und den Kindern schizophrener Patienten beobachtet werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Werten der vorliegenden Arbeit, bei denen Verwandte ersten Grades untersucht wurden. Es zeigen sich bei den Verwandten leicht erhöhte Werte, diese sind jedoch nicht signifikant. Insgesamt konnten nur signifikante Unterschiede bei den Patienten gezeigt werden.

Untersuchungen, die einen Zusammenhang der Werte zur Volumetrie, insbesondere zum Zerebellum, zeigen, konnten nicht gefunden werden. Es gibt lediglich zu anderen Strukturen Analysen. So beschrieben DICKEY CC ET AL. (2002) ein 21 % kleineres Volumen der grauen Substanz der linken Heschelschen Windung bei Personen, die eine schizotype Persönlichkeit laut der Testergebnisse aufwiesen. Explorativ zeigten sich Korrelationen zwischen dieser Volumenabnahme und einem schlechteren Logikgedächtnis.

DICKEY CC ET AL. beschrieben 2003 weiterhin in einer Untersuchung des Gyrus temporalis superior bei Frauen mit Störungen durch eine schizotype Persönlichkeit und Frauen mit Werten im Normbereich, dass keine signifikanten Unterschiede in der Volumetrie dieser Struktur zu finden waren.

Eine signifikante Korrelation zwischen den ermittelten SPQ-Werten und den Volumendaten der Kleinhirnstrukturen (Vermis, Hemisphären und Gesamtkleinhirn) konnte auch in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden. Damit können die wenigen Untersuchungen, welche sich auf andere Strukturen bezogen, auch für das Kleinhirn bestätigt werden.

### **5.2.2. SANS**

Die ermittelten Werte der SANS beziehen sich nur auf die Patientengruppe. Das Hauptaugenmerk hinsichtlich der Schizophrenie wird in der heutigen Zeit auf die Unterteilung in positive Symptome und negative Symptome gelegt. Die Unterscheidung der positiven und der negativen Symptome in der Schizophrenie, wie es gegenwärtig formuliert wird, stammt von WING JK und BROWN GW (1970). Das negative klinische Verarmungssyndrom ist durch emotionale Apathie, Unteraktivität, Antriebsverlust, Sprachverarmung und sozialen Rückzug geprägt. In der Schizophrenie existieren Formen der negativen Schizophrenie, der positiven Schizophrenie und Formen in denen beide Symptomkomplexe auftreten (ANDREASEN NC ET AL., 1990). Dabei ist bei den erstmalig erkrankten Schizophrenen der Anteil derer, die hauptsächlich negative Symptome zeigen 32 % und die Patienten mit hauptsächlich positiven Symptomen 44 %. Die Schizophrenen der gemischten Kategorie (positive und negative Symptome) waren zu 24 % (MARNEROS A ET AL., 1991) vertreten.

Über die Beziehung von positiven und negativen Symptomen werden unterschiedliche Meinungen vertreten. So beschrieb GOTTESMAN II (1993) eine positive Korrelation, ANDREASEN NC und OLSON S (1992) vermuten in ihrem bipolaren Modell eine negative Korrelation (die Maxima positiver und negativer Symptome entsprechen entgegengesetzten Symptomen auf ihrer Skala). Das Unabhängigkeitsmodell welches CROW TJ (1980, 1985) vertritt, versteht die negative Schizophrenie und die positive Schizophrenie als zwei

unabhängige Krankheitsprozesse mit unterschiedlicher Genese. Biochemische Veränderungen (Dopamindysregulation) können demnach für die positiven Symptome, strukturelle Änderungen für die negativen Symptome und kognitive Defizite (siehe Tabelle 8) verantwortlich sein.

**Tab. 8 : Unterteilung Typ-1/ Typ-2 Schizophrenie**

	<b>Typ-1</b>	<b>Typ-2</b>
<b>Symptome</b>	<b>positive Symptome</b> - Wahnvorstellung - Halluzinationen - positive formale Denkstörung - Inadäquater Affekt	<b>Negative Symptome</b> - Willenlosigkeit - sozialer Rückzug - Alogie - abgestumpfter und flacher Affekt
<b>Prämorbid Anpassung</b>	- relativ gut	-relativ schlecht
<b>Reaktion auf herkömmliche Antipsychotika</b>	- gut	- schlecht
<b>Endzustand der Störung</b>	- günstig	- schlecht
<b>Biologische Merkmale</b>	- auffällige Neurotransmitteraktivität	- strukturelle Gehirnauffälligkeiten

*Quelle: CROW TJ (1980, 1982, 1985)*

POGUE-GEILE MF und ZUBIN J (1988) stellten nach ausgedehnten Literaturstudien heraus, dass die Mehrzahl der Arbeiten eine Unabhängigkeit beider Dimensionen nachweisen.

Ein Mangel in kognitiven Fähigkeiten stellte sich in den Arbeiten von VERBRAAK MJ ET AL. (1993), CANDENHEAD KS ET AL. (1997), ROITMAN SE (1997) und MILEV P ET AL. (2005) dar. In den Arbeiten sind Informationsverarbeitungsstörungen stärker mit negativen Symptomen assoziiert. So kann weiterhin vermutet werden, dass Patienten mit hoher Negativsymptomatik ein generelles neuropsychologisches Defizit aufweisen (RITSCH M, 2001).

Inwiefern die Negativsymptomatik mit dem Kleinhirnvolumen korreliert, könnte anhand der funktionellen Bedeutung des Kleinhirns verdeutlicht werden. Wie oben beschrieben wurde, korrelieren die SANS-Werte mit den kognitiven Fähigkeiten (RITSCH M, 2001). Eine funktionelle Bedeutung bei höheren kognitiven Prozessen konnte dem Kleinhirn in anderen Studien schon zugeschrieben werden (APPOLLONIO IM ET AL., 1993; PASCUAL-LEONE A ET AL., 1993; VAN DONGEN HR ET AL., 1994). In neueren Studien (SZESZKO PR ET AL., 2003; HO BC ET AL., 2003a) konnten morphologische Korrelate zu den kognitiven Leistungen nicht reproduziert werden.

Hierzu analysierten SZESZKO PR ET AL. mittels MRT-Technik das zerebelläre Volumen von Patienten, die sich in der ersten Episode der Schizophrenie befanden und das von Gesunden. Diese Ergebnisse verglichen sie mit dem Level der Aufmerksamkeit, der Merkfähigkeit, der Sprachfähigkeit und der Motorik. Dabei wiesen sie lediglich bei den Gesunden leichte Korrelationen zwischen den funktionellen Dimensionen und dem zerebellären Volumen nach. Insbesondere zeigten sich diese Ergebnisse bei der Dimension der Merkfähigkeit. Dieses Resultat lässt zwar vermuten, dass die Schwankungen im Volumen des Kleinhirns durch höhere kognitiven Fähigkeiten beeinflusst werden, welche in der Schizophrenie gestört sind. Signifikant konnte dies jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch bei HO BC ET AL. (2003a) konnten keine signifikanten Assoziationen bestätigt werden.

Durch Korrelationsanalysen zwischen morphologischen Befunden und klinischen Symptomen konnten von HO ET AL. (2003b) Veränderungen schon im frühen Stadium der Schizophrenie nachgewiesen werden. Hier zeichneten sich die Veränderungen jedoch in den Frontallappen ab, denen die funktionellen Defizite in der Schizophrenie zugesprochen werden. Für diese Anomalien werden auch hier genetische Faktoren verantwortlich gemacht, die in der frühen Hirnentwicklung (zelluläre Proliferation, Migration, Differenzierung und Synaptogenese) und in der späteren Entwicklungsphase (Apoptose) wirken (MURRAY RM, 1987; WEINBERGER DR, 1987). Anschließende neuropathologische Events (Stress, Drogen, Traumen) interagieren mit den gegebenen Veränderungen und können in den Symptomen der Schizophrenie resultieren (HO BC ET AL., 2003a).

In einer anderen Studie (HA TH ET AL., 2004) konnten Korrelationen morphologischer Befunde paralimbischer Strukturen (Gyrus cinguli, Lobus temporalis inferior) aber auch des Zerebellums zu klinischen Symptomen beobachtet werden.

Eine PET-Studie (POTKIN SG ET AL., 2002), eine Möglichkeit, in der der Glucoseverbrauch in den Hirnstrukturen gemessen werden kann und dadurch ein Einblick in den Funktionsgrad der Struktur gewährleistet werden kann, zeigte folgende Ergebnisse. Hier konnte ein niedriger Glucoseumsatz und damit eine geringere Funktion des Temporallappens, der ventralen präfrontalen Rinde, jedoch ein höherer Umsatz im zerebellären Kortex und den zerebellären Kernen gefunden werden. Dieses Phänomen, in dem eine positive Korrelation zwischen dem zerebellären Umsatz und den negativen Symptomen besteht, wird hier anhand eines Kompensationsmechanismus erklärt. Die Kerne des Zerebellums versuchen Defizite der verbundenen frontalen und thalamischen Strukturen auszugleichen. Inwiefern sich das auf Volumenveränderungen auswirkt, konnte nicht nachgewiesen werden. Es könnte jedoch ein Grund für die Zunahme des Vermisvolumens sein.

Da die Hemisphären im Trend ein kleineres Volumen bei den Schizophrenen zeigen, kann auf Grund der oben dargestellten Zusammenhänge negativer Symptome und kognitiver Fähigkeiten, die mit teilweise veränderten morphologischen Befunden einhergehen, ein Zusammenhang zu den negativen Symptomen vermutet werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen einen negativen Zusammenhang zwischen der Negativsymptomatik und dem Volumen der Kleinhirnhemisphären. Damit decken sich die Ergebnisse auch mit vergangenen Studien (CROW TJ ET AL., 1980, 1985; HULSHOFF HE ET AL., 2002; SPORN AL ET AL., 2003 und HA TH ET AL., 2004), in denen die Symptome und die Pathogenese der Schizophrenie einem Volumenverlust des Zerebrums und Teilen des Zerebellums, der durch die graue Substanz bedingt ist, zugeschrieben werden.

Die Ergebnisse des Reviews von SCHULTZ SK UND ANDREASEN NC (1999), in dem Volumendifferenzen und funktionelle Dysregulationen mittels MRT- und PET-Studien in den Frontallappen, in den Temporallappen, in den Hippocampii und in den Thalamii und auch im Zerebellum dargestellt wurden und diese Veränderungen das Auftreten der Symptome der Schizophrenie erklären, können anhand dieser Arbeit nachvollzogen werden.

### **5.2.3. SAPS**

Die floriden produktiven als positive Symptomatik bezeichneten Verhaltensweisen der Schizophrenie sind schon in Tabelle 8 aufgeführt.

Nach dem Unabhängigkeitsmodell von CROW TJ (1980, 1985) gilt die positive Schizophrenie als unabhängiger Krankheitsprozess, für den biochemische Veränderungen (Dopamindysregulation) verantwortlich gemacht werden. Die Literaturstudien VON POGUE-GEILE MF und ZUBIN J (1988) unterstützen das Unabhängigkeitsmodell.

Die positiven Symptome werden in den Arbeiten von CROW TJ (1980, 1985) biochemischen Veränderungen zugeordnet.

Die therapeutischen Ansätze in der Schizophreniebehandlung begründen sich demnach größtenteils auf eine solche Schiefelage der Transmitterregulation. Die größte Bedeutung erfährt hier das Dopamin. Die in den 70'ern aufgestellte Dopaminhypothese (CARLSSON M, 1990) der Schizophrenie ist immer noch heuristisch am bedeutungsvollsten. Diese postuliert prä- und postsynaptische Regulationsstörungen des Dopaminstoffwechsels mit resultierender dopaminerger Überaktivität in limbischen Hirnregionen und möglicherweise dopaminerger Unteraktivität im Frontalhirn. Die Neuroleptika blockieren die Dopaminrezeptoren, wodurch vornehmlich die positiven Symptome gebessert werden (CROW TJ 1980, 1985).

Der direkte Nachweis einer Störung der Neurotransmission bei der Schizophrenie ist bisher nicht gelungen. Möglicherweise sind Dysbalancen multipler Transmittersysteme entscheidend (BERGER LEHRBUCH FÜR PSYCHIATRIE 1998).

Untersuchungen volumetrischer Befunde bei der Positivsymptomatik verschiedener Hirnstrukturen ergaben Korrelationen zwischen den Veränderungen der grauen und auch der weißen Substanz, insbesondere bei den Basalganglien und der positiven Symptomatik (SIGMUNDSSON T, 2001). Diese Veränderungen können aber auch den hypertrophischen Effekten der Neuroleptika zugeordnet werden.

In älteren Studien (SANDYK R, 1991) wurden bereits morphologische Befunde des Vermis mit den Befunden der Psychopathologie verglichen. Dabei ergab sich im chronischen Verlauf eine Atrophie des Vermis, die mit psychopathologischen Symptomen, insbesondere mit Schuldgefühlen, korrelierten. Eine direkte Beziehung zu positiven Symptomen, wie Wahnphänomen, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Anders verhält es sich bei LEVITT JJ (1999). Hier konnte ein positiver Zusammenhang zwischen den vergrößerten Vermisvolumina bei Schizophrenen und ihrer Positivsymptomatik beobachtet werden.

Welcher Zusammenhang zwischen dem Volumen und der Symptomatik besteht, wurde allerdings nicht ergründet. Das größere Volumen des Vermis, welches in der Vermehrung der weißen Substanz begründet liegt, könnte sowohl ein Effekt der Neuroleptikamedikation, aber auch in der neuronalen Fehlentwicklung oder gestörter Reifeprozesse begründet sein (FEINBERG I ET AL., 1990).

Die beobachteten Ergebnisse gehen mit den Ergebnissen von LEVITT JJ (1999) einher.

Der Mangel der vorliegenden Arbeit liegt in der kleinen Untersuchungsgruppe, weshalb die Ergebnisse kritisch betrachtet werden sollten.

### **5.3. Zusammenhang hirnmorphologischer Veränderungen unter soziodemographischen Aspekten**

#### **5.3.1. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen**

Die Ergebnisse der Untergruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der soziodemographischen Daten. Allerdings stellen sich Korrelationen zwischen der Hirnmorphologie männlicher Probanden und dem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf dar. Häufigere Komplikationsraten manifestierten sich hier in verkleinerten Hemisphären.



Heute wird angesichts der Korrelationen zu Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen das Zwei-Faktoren-Modell als Möglichkeit des Auftretens von Schizophrenie diskutiert. Es interagieren geburtsbedingte Komplikationen mit einem genetisch vorbestehenden Defekt der neuronalen Entwicklung. Die Konsequenz aus den hypoxischen Ereignissen der Komplikationen bei der Schwangerschaft und der Geburt kann das Auftreten der Schizophrenie begünstigen (BOOG G, 2004).

Vergangene Studien berichten über neuropathologische Veränderungen der Ventrikel bei Schizophrenen mit genetischer Prädisposition, welche durch Geburtstraumen bedingt waren (WALDMAN AJ, 1992).

Die morphologischen Befunde des Zerebellums hinsichtlich perinataler Komplikationen sind in früheren Studien ebenfalls beschrieben worden. NASRALLAH HA ET AL. (1991) untersuchten die vermalen Strukturen des Kleinhirns von 30 männlichen Probanden mit und ohne perinatale Störungen mit dem Ergebnis, dass die Patienten größere vermale Strukturen aufwiesen und damit ein Zusammenhang zwischen Entwicklungsfaktoren des Zerebellums in der perinatalen Phase und strukturellen Veränderungen des Kleinhirns dargestellt werden konnte.

Veränderung bei den Hemisphären sind von NASRALLAH HA ET AL. nicht beobachtet worden. Damit bestätigten sich die morphologischen Befunde des Vermis. Die beobachteten Zusammenhänge zwischen den Hemisphären und den Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen wurden aber nicht gestützt.

In einer weiteren Studie (REES S ET AL., 1998) wurden die hypoxischen Ereignisse in der späten Schwangerschaft, in denen sich die neuronale Entwicklung des Zerebellums und anderer neurologischer Strukturen vollzog, untersucht. Diese Untersuchungen basierten auf Plazentainsuffizienzen. Im Ergebnis konnte bei diesen Probanden eine gestörte neuronale Entwicklung der Hippocampii, des visuellen Kortex und des Zerebellums gezeigt werden. Allerdings war die Morphologie des Zerebellums nur teilweise auffällig. Es wurden meist verzögerte neuronale Wachstumsprozesse beobachtet.

Aktuelle Studien von SARGENT MA ET AL. (2004) bezeugen ebenfalls diesen Sachverhalt. Hier wurde der Einfluss geburtsbedingter Asphyxie von Neugeborenen auf hirnmorphologische Befunde untersucht. Dabei erkannte man bei 46 % der Neugeborenen mit einer Asphyxie eine Atrophie der vermalen Struktur und zum Teil auch eine Atrophie der zerebellären Hemisphären.

Diese Ergebnisse bestätigen, wenn auch nur zum Teil, die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Morphologien der Kleinhirnhemisphäre.

Die kleineren Hemisphärenvolumina, die mit den schwangerschafts- und geburtsbedingten Komplikationen einhergehen, sind vermutlich der kurzzeitigen Hypoxie zuzuschreiben. Da die vergangenen Studien einen Zusammenhang zwischen derartigen Vorfällen und einer gestörten weiteren Entwicklung des Zerebellums zeigten, könnten die Veränderungen der Hemisphären in der vorliegenden Arbeit ebenfalls einer hypoxisch bedingten Entwicklungsstörung zu Grunde liegen.

### **5.3.2. Geburtstermin, Geburtsgewicht, Laufen, Drogenkonsum, Erkrankungsdauer und Medikation**

In diesen soziodemographischen Eigenschaften konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zu den morphologischen Befunden des Kleinhirns gezeigt werden. Um die motorische Entwicklung des Kleinkindes zu beurteilen, wurde der Zeitpunkt des Laufens als Parameter eruiert. Die motorische Bedeutung des Kleinhirns lässt vermuten, dass es auf diesen Parameter Einfluss ausüben kann. Es besteht die Frage, ob die motorische Entwicklung mit den hirnmorphologischen Befunden korreliert. Da es zu diesem Aspekt kaum Veröffentlichungen gibt, ist anzunehmen, dass frühere Studien kaum schlüssige Ergebnisse hinsichtlich dieser Parameter ermittelten. In dieser Arbeit kann kein Zusammenhang zwischen Strukturveränderungen des Zerebellums und dem Zeitpunkt des Laufens dargestellt werden. Das kann zum einen an den wenigen Daten liegen, die retrospektiv erhoben wurden, zum anderen an den subjektiven Einschätzungen der Eltern oder der unterschiedlichen Förderung des Kindes in den verschiedenen Familien.

Die Parameter des Geburtsgewichtes und des Geburtstermins sind im Zusammenhang zu betrachten, da sie stark miteinander korrelieren.

Ob seitens dieser Eigenschaften auch ein Zusammenhang zur Morphologie des Zerebellums und zur Pathogenese der Schizophrenie besteht, ist ebenfalls untersucht.

Die Longitudinalstudien von CHARLEMAINE C ET AL. (2000) beurteilten sonografisch biometrische Parameter, wie den Durchmesser und den Umfang des Zerebellums, in der 18'ten, der 23'ten, der 28'ten und 32'ten Schwangerschaftswoche und das Geburtsgewicht. Zwischen dem Gestationsalter, dem Geburtsgewicht und den Maßen des Kleinhirns konnte ein Zusammenhang gefunden werden.

In nachfolgenden Studien (VALKAMA AM ET AL., 2001; JOHNSEN SD ET AL., 2002) sind zerebelläre Veränderungen mittels SPECT- und MRI- Untersuchungen bei Frühgeborenen und untergewichtigen Säuglingen mit ähnlichen Ergebnissen untersucht worden.

Allerdings kann in der vorliegenden Arbeit keine Korrelation zwischen den Parametern des Geburtsgewichtes und dem Geburtstermin zur auffälligen Morphologie beobachtet werden. Das ist aber verständlich, wenn man bedenkt, dass die Daten der obigen Studien bei Säuglingen während der Schwangerschaft und nach der Geburt erfasst wurden. Die Daten in der vorliegenden Arbeit sind erst im Jugendalter erhoben worden. Insofern ist ein Vergleich der Daten angesichts des Zeitintervalls nicht geeignet, da die Entwicklung des Kleinhirns, wie oben erwähnt, erst ab dem zweiten Lebensjahr abgeschlossen ist. Der Nachteil der eigenen Untersuchungen besteht darin, dass Einflüsse, die Veränderungen des Kleinhirns bewirken können, zwischen dem Zeitpunkt der Geburt und der Messung zeitlich nicht berücksichtigt sind und somit auch keinen zeitlichen Fokus für morphologische Prozesse eingrenzen. Somit ist es auch verständlich, dass nach einer so langen Zeit, sofern während der Geburt keine tiefgreifenden Schäden im Sinne einer Hypoxie statt gefunden haben, auch kein Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und dem späterem zerebellären Volumen beobachtet werden kann.

Ein Parameter, der einen Einfluss auf die Pathogenese der Schizophrenie besitzt, ist der Drogenkonsum. Zahlreiche Studien (GASZNER P ET AL., 2004; HALL W ET AL., 2004) beschrieben einen Zusammenhang vor allem zwischen dem Cannabiskonsum und dadurch induzierte Psychosen oder dem Erstauftreten der Schizophrenie. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in den vorliegenden Daten. Wie es sich im Zusammenhang zwischen dem Cannabiskonsum und der Hirnmorphologie verhält sind von AASLY J ET AL. (1993) untersucht worden. Eine Probandengruppe, die anamnestisch Drogenkonsum (Cannabis, Inhalate, Opiate, Amphetamine, oder Kokain) aufwies, wurde hinsichtlich hirnmorphologischer Veränderungen mittels MRT-Technik untersucht. Veränderungen des Ventrikelraumes konnten nicht nachgewiesen werden, wohl aber eine signifikant verkleinerte weiße Substanz des Vermis. Dieses Ergebnis wird aber eher als Zeichen des parallelen Alkoholkonsums eingeschätzt und als untypisch für bisherige Befunde bezeichnet. Ein Zusammenhang zwischen dem Drogenkonsum und der Kleinhirnmorphologie konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, wohl aber der erhöhte Drogenkonsum bei den Patienten. Möglicherweise ist der Zeitraum zwischen dem Konsum psychotroper Drogen und seiner messbaren Manifestation im Kleinhirn zu kurz.

Inwieweit sich die Erkrankungsdauer und die Medikation auf die morphologischen Befunde auswirken, soll hier kurz diskutiert werden.

Die Erkrankungsdauer ist in dieser Arbeit lediglich als die Zeit erfasst, die zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Messtermin der Probanden liegt. Eine Verlaufskontrolle

in Form einer Zweitmessung der Hirnmorphologie bei den selben Probanden fand nicht statt. Insofern ist die Beurteilung über Veränderungen der Hirnmorphologie beschränkt. Ein Mangel besteht durch die fehlenden Werte zu Beginn der Erkrankung zum anderen aber auch durch die kleine Patientengruppe. Da in vergangenen Studien (KELLER A ET AL., 2003) der Schizophrenie ein progressiver zerebellärer Verlust des Hirnvolumens nachgesagt wurde, besteht die Frage, ob bei längerem Krankheitsverlauf auch größere Unterschiede seitens der volumetrischen Befunde zu erkennen sind.

Im Review von GOURION D ET AL. (2004) zeigten sich die stabilsten Befunde der morphologischen Hirnveränderungen bei den Patienten mit einer chronischen Schizophrenie. Hier sind vor allem die Ventrikelräume erwähnt. Temporale, frontale und parietale Strukturen wiesen aber auch Veränderungen auf. Ergebnisse von zerebellären Strukturen wurden auch hier noch als inkonsistent bezeichnet. Diese strukturellen Anomalien sind möglicherweise nicht nur entwicklungsbedingter Genese sondern unterliegen auch während des Verlaufes der Krankheit einem Prozess der Veränderung und der Reifung (GOURION D).

PANTELIS C ET AL. untersuchten 2003 diesen Prozess in einer Longitudinalstudie. Erste Messungen wurden bei hochrisikobehafteten Probanden zu Beginn der Studie und eine Folgemessung nach 12 Monaten durchgeführt. Probanden mit psychotischen Störungen zeigten nach diesen 12 Monaten eine Abnahme der grauen Substanz in den Temporallappen, in den Frontallappen, in den parahippocampalen Strukturen aber auch im Zerebellum. Dieser Prozess im Sinne einer Veränderung der Hirnvolumina während der Krankheit ist auch von VAN HAREN NE ET AL. (2003) UND CAHN W ET AL. (2002) bestätigt worden.

Diese Ergebnisse können wegen der fehlenden Verlaufsmessungen in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden. Es sind lediglich die Krankheitsdauer und die Morphologie der Kleinhirne miteinander verglichen worden. Somit konnte nur ein Vergleich zwischen den wenigen Probanden untereinander hinsichtlich der Krankheitsdauer und der Morphologie des Zerebellums und nicht der Prozesse an sich am selben Probanden untersucht und beurteilt werden.

Zur Behandlung der Schizophrenie werden Neuroleptika benutzt, deren Wirkung fünf Kriterien aufweisen: Hervorrufen eines spezifischen Zustandes der Indifferenz, therapeutische Wirksamkeit bei Erregung und Unruhe, Linderung psychotischer Symptome, Provokation extrapyramidalen und vegetativer Zeichen und Betonung subkortikaler Effekte. Diese Wirkungen werden durch ihre Blockade der Dopaminrezeptoren ( $D_2$ -Familie) erzeugt. Die therapeutischen Effekte beruhen auf der Dopaminhypothese der Schizophrenie, bei der eine dopaminerge Überaktivität in limbischen Hirnregionen postuliert wird (CARLSSON M 1990).

Die Neuroleptika teilen sich in eine typische und eine atypische Gruppe. Als typische Neuroleptika werden die herkömmlichen alt bekannten hochpotenten Substanzen, wie Haloperidol und niedrigpotenten Substanzen, wie Levomepromazin bezeichnet. Sie können als Nebenwirkung Kataplexie und extrapyramidale Störungen auslösen. Die neueren als atypisch bezeichneten Neuroleptika (Clozapin, 1960) werden so bezeichnet, weil sie diese Nebenwirkungen nicht aufweisen. Sie wurden erst später entwickelt. Diese sind den typischen Neuroleptika hinsichtlich der Minussymptomatik oder therapieresistenten Schizophrenien überlegen.

Inwiefern sich diese Substanzen auf die Hirnmorphologie auswirken, kann in der vorliegenden Arbeit nicht beurteilt werden, da alle Probanden eine Medikation erhalten und keine schizophrene Kontrollgruppe ohne Medikation existiert. In zahlreichen hirnvolumetrischen Untersuchungen schizophrener Patienten, wurden strukturelle Veränderungen bei schizophrenen Patienten beschrieben. Diese Veränderungen bezogen sich vor allem auf den Verlauf der chronischen Phase. Der Verlust der grauen Substanz wird dafür verantwortlich gemacht. Bestätigt werden diese Untersuchungen im Review von SCHMITT A ET AL. (2001).

Somit könnten progressive Veränderungen des Kleinhirns im Krankheitsverlauf auch durch die Medikation beeinflusst sein.

In einer aktuellen Untersuchung (LIEBERMAN JA ET AL., 2005) wurden Veränderungen der grauen Substanz in einer Langzeitstudie unter Haloperidol (typisches Neuroleptikum) und Olanzapin (atypisches Neuroleptikum) analysiert. Hier zeigte sich eine signifikante Verringerung der grauen Substanz unter einer Haloperidolmedikation, welche bei der Olanzapinmedikation nicht nachzuweisen war.

Die Möglichkeit, dass die morphologischen Veränderungen des Kleinhirns durch die Medikation bewirkt werden, besteht auch in der vorliegenden Arbeit und kann nicht ausgeschlossen werden.

#### **5.4. Zusammenhang zwischen der Händigkeit, der Kleinhirnmorphologie und den psychopathologischen Symptomen**

Die Händigkeit der Probanden ist in der vorliegenden Arbeit ebenfalls als Parameter herangezogen worden, da vergangene Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der Schizophrenie und der Händigkeit aufwiesen. Zwar gibt es zu diesem Aspekt nur wenige Publikationen, dennoch soll untersucht werden, ob die Händigkeit einen Zusammenhang zur

Psychopathologie und Händigkeit einen Zusammenhang zu hirnmorphologischen Befunden in der Schizophrenie zeigt.

BOKLAGE CE (1977, 1987) berichtet in einer Zwillingsstudie, dass linkshändige monozygote Zwillinge schizophrener Patienten eher zu Schizophrenie neigen als deren rechtshändige Zwillinge schizophrener Patienten. Rechtshändige Zwillinge weisen dem gegenüber aber schwerere Symptome auf. Dies kann darauf hinweisen, dass Hirnveränderungen eine Lateralisation aufweisen.

LEWIS SW ET AL. (1989) und TORREY EF ET AL. (1993) konnten diese Ergebnisse nicht verifizieren und erkannten keine Erhöhung des Risikos bei linkshändigen Zwillingen schizophrener Patienten.

Der Parameter der Händigkeit beschäftigte dennoch weiter die Untersuchungen, da sie als Zeichen der Lateralisation hirnmorphologischer Veränderungen des Gehirns gilt (SPERLING W ET AL., 1999). SPERLING W ET AL. stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Nicht-Rechtshändern und schizophrenen Patienten dar, der sich vor allem bei den männlichen Probanden abzeichnete. Ursächlich nahmen sie frühzeitige Entwicklungs- und Reifungsstörungen des Gehirns an, die unter anderem durch Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen begründet waren. Modernere Studien (DE LISI LE ET AL., 2002) bestätigten diese Ergebnisse.

Allerdings fehlen zu diesem Thema Untersuchungen, die eine Korrelation zu hirnmorphologischen Befunden von Kleinhirnen schizophrener Patienten aufzeigen, womit der Vergleich zu der vorliegenden Arbeit fehlt. Das kann daran liegen dass hinsichtlich der Hirnmorphologie keine eindeutigen Ergebnisse gefunden werden konnten. In den eigenen Daten kann kein Zusammenhang zwischen der Morphologie der Kleinhirnstrukturen und der Händigkeit beobachtet werden.

## **5.6. Asymmetrie zwischen linker und rechter Hemisphäre**

Wie in vergangenen Studien zum Parameter der Händigkeit vermutet wurde, könnte die Ursache des größeren Risikos einer Schizophrenie für Nicht-Rechtshänder in einer Lateralisation der Hirnveränderungen liegen. Die Lateralisation der Kleinhirnhemisphären kann in den vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigt werden.

Ältere Untersuchungen berichten jedoch, dass Patienten mit einer Schizophrenie signifikante zerebelläre Hemisphärenasymmetrien (linke Hemisphäre größer als die rechte Hemisphäre) aufwiesen (LEVITT JJ ET AL., 1999). Diese Volumenverschiebung zu Gunsten der linken

Hemisphäre deckt sich mit den funktionellen Defiziten bei der Sprache und der Merkfähigkeit.

Anatomisch zeigt das Zerebellum und Zerebrum Verbindungen. Veränderungen der zerebralen Hemisphären hinsichtlich der Symmetrie (VOLZ HP ET AL., 1997) bei Schizophrenie bekräftigen LEVITT's Ergebnisse.

Spätere Untersuchungen von SZESZKO PR ET AL. (2003) stellten lediglich Asymmetrien der zerebellären Hemisphären bei männlichen Patienten fest, welche sich aber in der anterior-posterior-Achse befanden. Diese Asymmetrien korrelierten mit der Minussymptomatik.

Diese Ergebnisse können in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Das kann daran liegen, dass sich keine signifikanten morphologischen Befunde zwischen den Hemisphären darstellen ließen. Weiterhin sind möglicherweise die Unterschiede der Kleinhemisphären zu gering, als dass diese Veränderungen mit einem manuellen Verfahren hätten aufgedeckt werden können.

### **5.7. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Untergruppen**

Wegen der Unterschiede in der Schizophrenie zwischen der männlichen und der weiblichen Population sollen auch die geschlechtsspezifischen Befunde und die ermittelten hirnmorphologischen Unterschiede zwischen den Frauen und den Männern diskutiert werden.

Hierzu berichten LEUNG A ET AL. (2000) in ihrem Review, dass männliche Patienten frühere Manifestationen der Schizophrenie zeigen. Diese sind verbunden mit einer deutlichen prämorbidem Verschlechterung der kognitiven Funktionen und unterschiedlichen Prädiktoren im Verhalten. Weiterhin berichten LEUNG A ET AL. über häufiger auftretende Minussymptomatik und größere strukturelle Veränderungen der männlichen Probanden hinsichtlich der Hirnmorphologie. Frauen präsentieren mehr affektive Symptome, akustische Halluzinationen und Verfolgungswahn und ein besseres Ansprechen auf Antipsychotika, welches aber in der Postmenopause sinkt. Dieser Aspekt wird auf einen Hormoneinfluss zurückgeführt. In der Familiengeschichte oder im Auftreten geburtsbedingter Komplikationen der Geschlechter sind keine Unterschiede festzustellen. In der vorliegenden Arbeit zeichnen sich häufigere signifikante Unterschiede der männlichen Population ab, welche die oben erwähnten Beobachtungen bestätigen.

Allgemeine hirnmorphologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeichnen sich in den eigenen Untersuchungen als Nebenfund ab. Bei den weiblichen Probanden fallen

konsistent kleinere Kleinhirnvolumina auf als bei den männlichen Probanden. Dieses Merkmal zog sich durch alle zerebellären Strukturen.

### **5.8. Vorteile und Nachteile**

Eine Fehlerbeurteilung seitens der Messverfahren, der Analysetechnik und der Probandengruppen ist ein wichtiger Bestandteil, um die gewonnenen Ergebnisse objektiv beurteilen zu können. Zum Teil sind schon einige Mängel in den Kapiteln erwähnt, die hier noch mal zusammengefasst werden sollen.

Bei dem Messverfahren orientiert sich die vorliegende Arbeit an früheren Techniken der manuellen und semiautomatischen Bestimmung der Hirnvolumina, die aber einige Nachteile mit sich bringen. Zum ersten ist die Umrandung der Strukturen an Probemessungen durchgeführt, bis zwischen den Werten der jeweiligen Untersucher nur eine geringe Abweichung bestand, die 8 % für die Hemisphären und 10 % für den Vermis nicht überschritten. Auch wenn die Grenzen der Strukturen gemeinsam besprochen und diskutiert wurden, bleiben jedoch Abweichungen erhalten, die im subjektiven Spielraum der jeweiligen Untersucher begründet sind. Um diese Abweichungen nach den Messungen zu objektivieren, sind die Interrater angegeben.

Desweiteren ist die geringe Probandengröße hinsichtlich der Patientengruppe ein Nachteil. Allerdings konnten neben den Patienten genug Verwandte ersten Grades herangezogen werden. Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, Risikofaktoren der Schizophrenie aus hirmmorphologischer Sicht im Zerebellum gesunder Verwandter zu beurteilen. Solche hirmmorphologischen Befunde wurden bei den Schizophrenen schon oft beschrieben.

Nebenbefundliche soziodemographische Daten bringen sicher ebenfalls auf Grund ihrer mannigfaltigen Parameter subjektive Beurteilungsmöglichkeiten mit sich. Hier wurde sich der Einfachheit halber an Normwerten (Geburtsgewicht, Geburtstermin, Laufen lernen) orientiert. Diese Angaben, welche wesentlich von den subjektiven Aussagen der Eltern abhängen, lassen Schwankungen der Angaben nicht aus.

Die Psychopathologie der Probanden durch den SPQ ist in vergangenen Studien anhand der einzelnen Items, welche dieser Test beinhaltet, analysiert worden. In der vorliegenden Arbeit ist dies in der Dokumentation nicht berücksichtigt worden. Die Aussagekraft der Psychopathologie der Patienten, die mittels SANS und SAPS beurteilt wurden, ist wegen der wenigen Befunde beschränkt.



Insgesamt fanden auch in vergangenen Studien diese Methoden Anwendung und lassen sich dadurch mit der vorliegenden Arbeit gut vergleichen.

Positiv an den eigenen Ergebnissen ist zu bemerken, dass eine hochauflösende Methode mittels MRT zur Volumenbestimmung herangezogen wurde, welche eine Schichtdicke von einem Millimeter aufweist. Die Messwerte der Hemisphären sind mit einem Interrater von über 0,97 sehr genau. Ebenso verhält es sich bei den Werten des Vermis, die mit einem Interrater von über 0,95 gesichert sind.

Weiterhin ist die Vielzahl der berücksichtigten Faktoren, die auf die Hirnmorphologie und die Psychopathologie wirken könnten, ein positiver Aspekt der vorliegenden Arbeit. Es sind soziodemographische Aspekte, die Händigkeit und die Asymmetrie und das Geschlecht beachtet worden, die in nur wenigen vergangenen Studien beschrieben wurden.

## 6. Schlußfolgerung

Orientiert an der Problemstellung sollen die Ergebnisse noch mal kurz dargestellt werden. Die hirnmorphologischen Befunde des Kleinhirns bei den Patienten zeigten signifikant erhöhte Volumina des Vermis. Diese Volumenvergrößerung ist vermutlich in einer Zunahme der weißen Substanz begründet. Die weiße Substanz bildet das sichtbare Korrelat der Verbindungsstrukturen als Fasern, die einen Zuwachs erfahren. Dieser Zuwachs ist vermutlich das Resultat einer Kompensation, indem der Vermis Defizite anderer Hirnstrukturen ausgleicht, die während der Schizophrenie auftreten. Die meisten Untersuchungen berichteten von einer im chronischen Verlauf stattfindenden Atrophie des Vermis. In diesem Stadium ist die Kompensationsreserve des Vermis womöglich erschöpft und beschreibt im chronischen Verlauf eine Atrophie. Eine andere Theorie für die Ursache des größeren Volumens des Vermis beschreibt genetische Defizite, die sich in einer fehlerhaften Apoptose im Verlauf der späten Reifung des Kleinhirns äußern und damit der Abbau überflüssiger Faserverbindungen unterbleibt. Dagegen sprechen allerdings die morphologischen Befunde der Verwandten, die sich eher in Richtung der gesunden Kontrollgruppe orientieren. Hypoxische Ereignissen im Schwangerschafts- und Geburtsverlauf werden ebenfalls als Ursache der morphologischen Befunde diskutiert. Bei der Patientengruppe sind übermäßig häufige Komplikationen in dieser Zeit eruiert worden.

Mit den Befunden der Vermisvolumina sind die signifikanten morphologischen Ergebnisse dieser Arbeit erschöpft. Ein leichter Trend in Richtung Volumenabnahme konnte für die rechten Hemisphärenvolumina ermittelt werden. Für das verkleinerte Volumen wird laut vergangener Befunde die Reduktion der grauen Substanz diskutiert.

Hier ähneln die Volumen der rechten Hemisphären bei der Risikogruppe morphologisch denen der Patienten und unterstützten die Vermutung für eine genetische Ursache.

Nicht zuletzt werden auch die Neuroleptika für die Veränderungen verantwortlich gemacht.

Aus geschlechtsspezifischer Sicht bestätigen sich die Beobachtungen, dass bei den männlichen Probanden deutlichere Befunde ermittelt werden konnten. Diese werden besonders in der Betrachtung der Vermisvolumina deutlich.

Ein Zusammenhang der morphologischen Befunde und der Psychopathologie konnte zwischen dem Vermis und der positiven Symptomatik und zwischen den Hemisphären und der negativen Symptomatik erkannt werden. In vergangenen Studien wurde beschrieben, dass die Negativsymptomatik oft signifikant mit einem Defizit höherer kognitiver Prozesse einhergeht und das Kleinhirn wesentlich an diesen Prozessen beteiligt ist. Diese

Volumenabnahme, die bei den kognitiven Defiziten beobachtet wurde, kann auch an der Ausprägung der negativen Symptome bei der Schizophrenie beteiligt sein. Für die vermalen Befunde liegen die Zusammenhänge zu den produktiven positiven Symptomen noch im Dunkeln. Zwar wurde in anderen Beobachtungen dieser Zusammenhang ebenfalls berichtet, jedoch ist die Ursache dort nicht diskutiert worden.

Auffällig ist die Gegensätzlichkeit der Symptomatik und der veränderten Strukturen, die sich für stärkere negative Symptomatik in kleineren Hemisphären und für stärkere positive Symptomatik in kleineren vermalen Volumina darstellt. So zeigen sich auch die Ursprünge dieser Symptome in verschiedenen Strukturen. Diese Ergebnisse wurden aber nur bei den männlichen Probanden beobachtet.

Die soziodemographischen Befunde, insbesondere die Komplikationsrate bei den Patienten verdeutlichen die beschriebenen Ursachen, die seitens hypoxischer Ereignisse das Auftreten einer Schizophrenie begünstigen.

Der häufiger beobachtete Drogenkonsum bei den Patienten und den Verwandten in der vorliegenden Studie bestätigt ebenfalls das Ergebnis früherer Studien, und ist auch mit ein Einflussfaktor für das Auftreten der Schizophrenie. Mit einer zerebellären Veränderung korrelieren diese Ergebnisse nicht.

Zuletzt sollten die Befunde auf Asymmetrie beurteilt werden, wie sie in Studien über häufigeres Auftreten der Schizophrenie bei Nichtrechtshändern beobachtet wurden. Allerdings konnten diese Ergebnisse sowohl für die Betrachtung der Händigkeit als auch für eine Lateralisation nicht verifiziert werden. Die beschriebenen tendenziell kleineren Volumina der rechten Kleinhirnhemisphäre hatten keinen Einfluss auf die Pathologie der Schizophrenie.

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich in den jetzigen Daten lediglich in einem verhältnismäßig zum Gesamthirnvolumen durchschnittlich größeren Kleinhirnvolumen aller Strukturen bei den männlichen Probanden. Weiterhin zeigten meistens die männlichen Probanden signifikantere Ergebnisse, was die morphologischen Befunde angeht. Die Befunde der weiblichen Probanden blieben relativ stabil.

Insgesamt sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie durch das aufwendige Messverfahren in der Praxis zur Diagnosestellung eher ungeeignet. Es konnte aber gezeigt werden das morphologische Unterschiede des Kleinhirns zwischen Patienten und Gesunden bestehen. Diese Unterschiede konnten aber nicht eindeutig bei Verwandten wiedergegeben werden. Die genetischen Einflüsse und die hirnmorphologische Pathogenese sind demnach differenzierter zu betrachten.

## 7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde das Volumen des gesamten Kleinhirns, der einzelnen Bestandteile, wie Vermis und den Hemisphären anhand magnetresonanztomografischer Bilder gemessen. Diese Strukturen wurden in Relation zum Gesamthirnvolumen gesetzt und zwischen Schizophrenen, deren Verwandten ersten Grades und einer gesunden Kontrollgruppe im Kindes- und Jugendalter verglichen. Es sollte geklärt werden, inwiefern hirnmorphologische Befunde, die bei Schizophrenen beschrieben sind, sich auch in deren Verwandtschaft manifestieren. Als Grundlage der Hypothese sind die genetischen Erkenntnisse der Ätiologie der Schizophrenie zugrunde gelegt. Weiterhin wurden auch soziodemographische Aspekte, wie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, frühkindliche Entwicklung und Drogenkonsum berücksichtigt.

Dazu wurden 63 Kinder und Jugendliche untersucht, die zwischen 11 und 21 Jahren alt waren, deren IQ mindestens 70 entsprach. Die Gruppen teilten sich in 12 Patienten, 25 Verwandte von Patienten und 26 gesunden Kontrollprobanden auf. In MRT-Bildern wurde das Volumen des Kleinhirns, des Vermis und der Hemisphären über die Schnittbilder ermittelt und das relative Volumen zum Gesamthirn berechnet. Die Psychopathologie wurde anhand der Skalen von SPQ, SANS und SAPS objektiviert. Die soziodemographischen Daten wurden der Basisdokumentation entnommen.

Im Ergebnis dieser Studie waren die Vermisvolumina bei den Patienten größer als die der anderen Gruppen. Hierbei orientieren sich die Vermisvolumina der Verwandten eher an denen der Kontrollgruppe. Unter geschlechtsspezifischer Sicht war dieser Unterschied nur noch bei den männlichen Probanden zu finden. Weitere signifikante Ergebnisse waren in der Kleinhirnmorphologie nicht zu finden. In der Betrachtung der Kleinhirnmorphologie im Zusammenhang mit der Psychopathologie ergab sich eine negative Korrelation zwischen der Positivsymptomatik und Vermisvolumen und eine negative Korrelation zwischen Negativsymptomatik und der Hemisphären. Die Erkrankungsdauer zeigte bei den weiblichen Patienten eine positive Korrelation zum Vermisvolumen. Soziodemografische Zusammenhänge zur Kleinhirnmorphologie zeigten sich bei den männlichen Probanden hinsichtlich verkleinerter Hemisphären bei Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen.

Die Volumenvergrößerung der vermalen Strukturen ist vermutlich in einer Zunahme der weißen Substanz begründet, welche hypothetisch das Resultat eines Kompensationmechanismus darstellt, womit der Vermis Defizite anderer Hirnstrukturen ausgleicht.

Eine weitere Theorie für die Ursache des größeren Volumens des Vermis liegt in genetischen Defiziten begründet. Durch einen fehlerhaften Ablauf der Apoptose können überflüssige Faserverbindungen in der späten Reifung des Kleinhirns nicht abgebaut werden und bleiben erhalten.

Diese Ergebnisse wurden aber nur bei den männlichen Probanden ermittelt. Diese Befunde unterstützen häufigere morphologischen Beobachtungen bei männlichen Probanden in vergangenen Studien. Es wird diskutiert, ob diese Unterschiede an der früheren Manifestation der Schizophrenie liegen.

Die Zusammenhänge zwischen der Psychopathologie und den volumetrischen Befunden können nur indirekt anhand der Negativsymptomatik vermutet werden. Es ist bekannt, dass Negativsymptomatik mit kognitiven Defiziten einhergeht. Da auch dem Kleinhirn höhere kognitive Aufgaben zugesprochen werden, vermutet man hier ebenfalls einen Zusammenhang. In der Tat äußerten sich in vergangenen Studien auch kognitive Defizite in der Kleinhirnmorphologie.

Neben der genetischen Prädisposition wurde auch der Einfluss von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen untersucht. Sie können durch eine Hypoxie frühe Schäden im Gehirn hinterlassen und sich in morphologischen Veränderungen der Hemisphären äußern.

Eine genetische Genese mittels morphologischer Befunde konnte nicht signifikant nachgewiesen werden, da sich die Volumina der Verwandten an der Kontrollgruppe orientierten.

Nicht zuletzt werden auch die Neuroleptika für die Veränderungen verantwortlich gemacht.

Der Drogenkonsum, der bei den Patienten und den Verwandten häufiger beobachtet wurde, bestätigte vergangenen Befunde. Mit einer zerebellären Veränderung korrelieren diese Ergebnisse nicht.

Zur diagnostischen Sicherung sind die morphologischen Veränderungen des Kleinhirns nicht geeignet, da sie zu subtil und inkonsistent ausfallen. Es wurde jedoch deutlich, dass hirmorphologische Veränderungen bei der Schizophrenie eine Rolle spielen. Ein verwandtschaftlicher Zusammenhang konnte anhand der Morphologie aber nicht dargestellt werden.

## 8. Literatur

- Aasly J, Storsaeter O, Nilsen G, Smevik O, Rinck P.: **Minor structural brain changes in young drug abusers. A magnetic resonance study.**; Acta Neurol Scand.;87(3):210-4.; Mar 1993
- Alaghband-Rad, J.; McKenna, K.; Gordon, C.T.; Albus, K.E; Hamburger, S.D.; Rumsey, J. M.; Frazier, J. A.; Lenane, M. C.; Rapoport, J.L.: **Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course**; J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 34: 1273-1283; 1995
- Anderson, C. ; **The Integrative Role of the Cerebellar Vermis in Cognition and Emotion**; Development Biopsychiatry Research Program, and Brain Imaging Center; McLean Hospital
- Andreasen, N.C.; Smith, M.R.; Jacobi, C.G.; Dennert, J.W.; and Olsen, S.A.: **Ventricular enlargement in schizophrenia**; Definition and prevalence; Am. J. of Psychiatry, 139: 292-296; 1982
- Andreasen, N.C., Olson, S.A., Dennert, J.W., and Smith, M.R.: **Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms**. An J Psychiatry 139: 297-302, 1982
- Andreasen, N.C.; Olson, S.: **Negative versus positive schizophrenia: definition and validation**. Arch Gen Psychiatry 39: 789-794, 1982
- Andreasen, N.C.: **The diagnosis of schizophrenia**, Schizophrenia Bull. 13; 9-22; 1987
- Andreasen, N.C; Swayze, V. ; Flaum, M.; Yates, W.R.; Arndt, S.; and McCesney, C.: **Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with CT scanning: Effects of gender, age and stages of illness**; Archives of General Psychiatry; 47: 1054- 1059; 1990
- Andreasen, N. C.; Ehrhardt, J. C.; Swayze, V.W.; Alliger, R.J.; Yuh, W.T.C.; Cohen, G. and Ziebell, S.: **Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities**. Arch Gen Psychiatry 47: 35-44 (1990)
- Andreasen, N.C.; O'Leary, D.S.; Arndt, S.; Cizadlo, T.; Hurtig, R.; Rezai, K.; Watkins, G.L.; Ponto, L.L.B.; and Hichwa, R.D.; **Short-term and long-term verbal memory: A PET study**; Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA; 92(11): 5111-5115, 1995a
- Andreasen, N.C. ; O'Leary, D.S. ; Cizadlo, T. ; Arndt, S. ; Rezai, K. ; Boles Ponto, L.L. ; Watkins, G.L. ; Hichwa, R.D.: **Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry**. Proc Natl Acad Sci USA; 93:9985-9990; 1996
- Andreasen, N.C.; O'Leary, D.S.; Arndt, S.; Cizadlo, T.; Hurtig, R.; Rezai, K.; Watkins, G.L.; Ponto, L.L.B.; and Hichwa, R.D.; **Neutral substrates of facial recognition**; Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience; 8(2): 139-146; 1997
- Andreasen, N.C.; Paradiso, S.; O'Leary, D. S.: **„Cognitive Dysmetria“ as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry**; Schizophrenia Bulletin; Vol. 24; No. 2; 203- 218; 1998
- Antonarakis, S.E.; Blouin, J.L.; Curran, M.; Luebbert, H.; Kazazian, H.H.; Dombroski, B.; Housman, D.; Ton, C.; Karayiorgou; Chakravarti, A.; Wolyniec, P.; Lasseter, V.K.; Nestadt, G.; Pulver, A.E.; **Linkage and sib-pair analysis reveal a potential schizophrenia susceptibility gene on chromosome 13q32**; Psychiatric Genetics, 6: 136; 1996
- Appollonio, I. M.; Grafman, J.; Schwartz, V.; Massaquoi, S.; and Hallet, M.; **Memory in patients with cerebellar degeneration**; Neurology; 43(8): 1536-1544, 1993
- Arcis Verlag GmbH; Wendelsteinstr. 2, 85579 Neubiberg, Tel.: (089) 60 59 96, Fax: 60 32 79; info@arcis-verlag.de, 1999-2004

- Aschauer, H.N. ; Fischer, G. ; Isenberg, K.E. ; Meszaros, K.; Willinger, U.; Todd, R.D. ; Beran, H. ; Strobl, R. ; Lang, M.; Fuchs, K. ; Sieghart, W. ; Reich, T. ; Cloninger, C.R.: **No proof of linkage between schizophrenia-related disorders including schizophrenia and chromosome 2q21 region.** Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci; 243:193–198; 1993
- Austin, C.P.; Ma, L.; Ky, B.; Morris, J.A.; Shughrue, P.J.: **DISC1 (Disrupted in Schizophrenia-1) is expressed in limbic regions of the primate brain.**; Neuroreport. 23;14(7):951-4. May 2003
- Bailer, U.; Aschauer, N.; Kasper, S: **Genetik der Schizophrenie**; J Neurolo Neurochir Psychiatr; 3 (3): 25-31; 2002
- Barondes, S. H.: **Spektrum – Moleküle und Psychosen** 19; 174-179
- Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genis D, Manzanares JM, Ferrer I, Corral J, Cardellach F, Urbano-Marquez A, Estivill X, Nunes V: **A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome.** J Clin Invest; 97:1570–1576; 1996
- Berent, S.; Giordani, B.; Gilman, S.; Junck, L.; Lehtinen, S.; Markel, D.S.; Boivin, M.; Kluin, K.J.; Parks, R.; Koeppe, R.A.: **Neuropsychological changes in olivopontocerebellar atrophy.** Archives of Neurology; 47:997-1001, 1990
- Blackwood, D.; He, L.; Morris, S.W.; McLean, A.; Whitton, C.; Thomson, M.; Walker, M.T.; Woodburn, K.; Sharp, C.M.; Wright, A.F.; Shibasaki, Y.; St Clair, D.M.; Porteous, D.J.; Muir, W.J.: **A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p.** Nat Genet; 12:427–430; 1996
- Bleuler, E.: **Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.** Deuticke, Leipzig-Wien 1911
- Bleuler, M.: **Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten.** Thieme, Stuttgart-New York 1972
- Bleuler, M.: **Lehrbuch der Psychiatrie**, 15. Aufl. Springer, Berlin- Heidelberg- New York 1983
- Blottner: **Script Neuroanatomievorlesung; FU-Berlin; Neuroanatomische Grundlagen der Kleinhirnbahnen**; S.32- 70; 2004
- Boklage, C.E.: **Twinning, nonrighthandedness, and fusion malformations: evidence for heritable causal elements held in common.**; Am J Med Genet;28(1):67-84. Sep. 1987
- Boog, G.: **Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship?** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 15;114(2):130-6; Jun 2004
- Bortz, J.; Lienert, G.,A.; Boehnke,K.: **Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik**; 2. Auflage; Springer-Verlag; 2000
- Brodal, A.: **Neurological Anatomy in Relations to Clinical Medicine**; New York: Oxford University Press; 1981
- Brugger, C.: **Versuch einer Geisteskrankenzählung in Thüringen.** Zschr ges Neurol Psychiat 133: 252–390 (1931)
- Brunnhuber, S.; Lieb, K.: **Kurzlehrbuch Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie**; 4. Auflage Urban und Fischer Verlag; München Jena; 2000
- Cahn, W.; Pol, H.E.; Bongers, M.; Schnack, H.G.; Mandl, R.C.; Van Haren, N.E.; Durston, S.; Koning, H.; Van Der Linden, J.A.; Kahn, R.S.: **Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures.** Br J Psychiatry Suppl.;43:s66-72. Sep. 2002
- Candenhead, K.S.; Geyer, M.A.; Butler, R.W.; Perry, W.; Sprock, J.; Braff, D.L.: **Informationprocessing deficits of schizophrenia patients: relationship to clinical ratings, gender and medication status.** Schizophr Res 28: 51-62, 1997

- Cardno, A.G.; Gottesman, I.I.: **Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics.** An J Med Genet; 97; 12-17; 2000
- Cohen, R.: **Event-related potentials and cognitive dysfunction in schizophrenia.** In H. Häfner & W. F. Gattaz (Eds.), Search for the causes of schizophrenia (pp. 342-360). Berlin: Springer; 1990
- Carlsson, M., A. Carlsson: **Interaktions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia – implications for schizophrenia and Parkinson's disease.** Trends Neurosci. 13 272-276 (1990)
- Catts, S.V.; Fox, A.M.; Ward, P.B.; McConaghy, N.: **Schizotypy: phenotypic marker as risk factor.**; Aust N Z J Psychiatry.;34 Suppl:S101-7. Nov 2000
- Childhood-Onset Schizophrenia: **An Update from the NIMH;** 2003
- Chambers, W.; Puig-Antich, J.: **Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL); Version 1.0 of;** University of Pittsburgh School of Medicine October 1996
- Charlemaïne, C.; Duyme, M.; Ville, Y.; Aurengo, A.; Tremblay, R.; Frydman, R.; Pons, J.C.: **Fetal biometric parameters, twin type and birth weight difference. A longitudinal study.**; Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.;93(1):27-32. Nov 2000
- Ciampi, L.: **„Zum Einfluss sozialer Faktoren auf den Langzeitverlauf der Schizophrenie.“;** Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie 135; 101-113; 1984
- Coon, H. ; Jensen, S. ; Holik, J. ; Hoff, M. ; Myles-Worsley, M. ; Reimherr, F. ; Wender, P. ; Waldo, M. ; Freedman, R.; Leppert, M.; Byerley, W.: **Genomic scan for genes predisposing to schizophrenia.** Am J Med Genet; 54:59–71; 1994
- Coon, H.; Holik, J.; Hoff, M.; Reimherr, F.; Wender, P.; Myles-Worsley, M.; Waldo, M.; Freedman, R.; Byerley, W.: **Analysis of chromosome 22 markers in nine schizophrenia pedigrees.** Am J Med Genet; 54; 72-9; 1994
- Crespo-Facorro, B., M.D.; Sergio Paradiso, M.D.; Ph.D., Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D., Daniel S. O'Leary, Ph.D., G. Leonard Watkins, Ph.D., Laura L. Boles Ponto, Ph.D., and Richard D. Hichwa, Ph.D.: **Recalling Word Lists Reveals „Cognitive Dysmetria“ in Schizophrenia: A Positron Emission Tomography Study;** Am J Psychiatry 156:386-392, March 1999
- Crocetti, G.J.; Lemkau, P.V.; Kulcar, Z.; Kesic, B.: **Selected aspect of the epidemiology of psychoses in Croatia, Yugoslavia, II. The cluster sample and the results of the pilot survey.** Am J Epidemiology 94: 126–134 (1971)
- Crow, T.J.: **Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?** Br Med J 280: 66-68 ; 1980
- Crow, T.J.: **Neurohumoral and structural changes in schizophrenia: two dimensions of pathology.** Prog Brain Res 55: 407- 417 ; 1982.
- Crow, T.J.: **The two-syndrome concept: origins and current status.** Schizophr. Bull 11; 471-486; 1985
- Degreef, G.; Ashtari, M.; Bogerts, B.; Bilder, R.M.; Jody, D.N.; Alvir, J.M ; et al.: **Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first- episode schizophrenic patients;** Arch. Gen. Psychiatry 49: 531-537; 1992
- DeLisi, L.E.; Stritzke, P.; Riordan, H. ; Holan, V.; Boccio, A.; Kushner, M.; et al. : **The timing of brain morphological-changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome;** Biol. Psychiatry 31: 241-254; 1992
- DeLisi, L.E.: **The Genetics of schizophrenia: Past, present and future concepts.** Schizophr Res, 28; 167-75. 1997
- DeLisi, L.E.; Svetina, C.; Razi, K.; Shields, G.; Wellman, N.; Crow, T.J.: **Hand preference and hand skill in families with schizophrenia.**; Laterality.;7(4):321-32. Oct 2002



- Dickey, C.,C.; Robert W. McCarley, M.D.; Martina M. Voglmaier, Ph.D.; Melissa Frumin, M.D.; Margaret A. Niznikiewicz, Ph.D.; Yoshio Hirayasu, M.D.; Stephanie Fraone, B.A.; Larry J. Seidman, Ph.D.; Martha E. Shenton, Ph.D.: **Smaller Left Heschl's Gyrus Volume in Patients With Schizotypal Personality Disorder**; Am J Psychiatry 159:1521-1527, September 2002
- Dickey, C.,C.; Robert W. McCarley, M.D.; Martina M. Voglmaier, Ph.D.; Margaret A. Niznikiewicz, Ph.D.; Larry J. Seidman, Ph.D.; Susan Demeo, B.A.; Melissa Frumin, M.D.; Martha E. Shenton, Ph.D. : **An MRI Study of Superior Temporal Gyrus Volume in Women With Schizotypal Personality Disorder** ; Am J Psychiatry 160:2198-2201, December 2003
- Duvernoy, H.: **The Human Brain. Surface, Three- Dimensional Sectional Anatomy and MRI**. 1. Auflage, Springer: Wien, NewYork, 1991
- Ehrenberg, A., S., C.: **Statistik oder der Umgang mit Daten. Eine praktische Einführung mit Übungen** (Übers. R. Blaschke). VHC: Weinheim, Deerfield Beach, FL, pp 165-167; 1986
- Elkis, H; Friedman, L.; Wise, A.; Meltzer, H. Y.: „**Metaanalysis of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders: Comparison with controls or patients with schizophrenia**“; Arch. gen. Psychiat. 52 735-746; 1995
- Endicott, J.; Spitzer, R.L.: **A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia.**; Arch Gen Psychiatry.;35(7):837-44; Jul 1978
- Falkai, P.; Vogele, K.; Maier, W.: **Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen. Von der fokalen Pathologie zur Netzwerkstörung**. Nervenarzt; 72: 331-341, 2001
- Feinberg, I.; Thode, H.C. Jr; Chugani, H.T.; March, J.D.: **Gamma distribution model describes maturational curves for delta wave amplitude, cortical metabolic rate and synaptic density**. J Theor Biol; 142:149–161; 1990
- Ferdinand, R.F.; Sondeijker, F.; van der Ende, J.; Selten, J.P.; Huizink, A.; Verhulst, F.C.: **Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa.**; Addiction;100(5):612-8. May 2005
- Frazier, J. A.; Giedd, J. N.; Hamburger, S.D.; Albus, K.E.; Kaysen, D.; Vaituzis, A.C.; et al: **Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood onset schizophrenia**; Arch. Gen. Psychiatry 53: 617-627; 1996
- Freund, H.-J. : **Lehrbuch der Neurologie: Aufbau und Funktion des Nervensystems**; 2-18, 1992
- Gaszner, P.; Csernus, I.; Fulop, B.; Gaszner, G.: **Schizoid psychosis during cannabis intake (case report)**; Neuropsychopharmacol Hung.;6(2):90-2. Jun 2004
- Giedd, J.N.; Jeffries, N.O.; Blumenthal, J.; Castellanos, F.X.; Vaituzis, A.C.; Fernandez, T.; Hamburger, S.D.; Liu, H.; Nelson, J.; Bedwell, J.; Tran, L.; Lenane, M.; Nicolson, R.; Rapoport, J.L.: **Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence**. Biol Psychiatry; 46:892-898; 1999
- Gilmore, J.H.; Fredrik Jarskog L.; Vadlamudi, S.; Lauder, J.M.: **Prenatal Infection and Risk for Schizophrenia: IL-1beta, IL-6, and TNFalpha Inhibit Cortical Neuron Dendrite Development**. UNC Schizophrenia Research Center, Chapel Hill, NC, USA [2] 2Department of Psychiatry, Chapel Hill, NC, USA.; Neuropsychopharmacology. Jul;29(7):1221-9; 2004
- Goldman-Rackic, P.S.: **Topography of cognition: Paralleldistributed networks in primate association cortex**. Annual Review of Neuroscience, 11: 137- 156; 1988
- Gordon, C. T.; Frazier, J. A.; McKenna, K.; Giedd, J. N.; Zametkin, A; Zahn, T.; Hommer, D.; Hong, W.; Kaysen, D.; Albus, K.E; Rapoport, J.L.: **Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress**; Schizophr. Bull; 20: 697-712; 1994
- Gottesman, I.I.; Shields J.: **A critical review of recent adoption, twin and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives**. Schizophrenia Bull. 2 360-401 (1976)

- Gottesman, I.I.: **Schizophrenie**. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg (1993)
- Gottesman, E.I.; Bertelsen, A.: **Confirming an expressed genotype for schizophrenia**. Arch Gen Psychiatry, 46; 8267-872; 1989
- Gourion, D.; Gourevitch, R.; Leprovost, J.B.; Olie, H.; Ioo, J.P.; Krebs, M.O.: **Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia**; Encephale.;30(2):109-18. Mar-Apr 2004
- Gunnar, M.R.; Cheatham, C.L.: **Brain and behavior interface: Stress and the developing brain**; Infant Mental Health Journal; Vol. 24,Iss. 3; 195-211; May 2003
- Ha, T.H.; Youn, T.; Ha, K.S.; Rho, K.S.; Lee, J.M.; Kim, I.Y.; Kim, S.I.; Kwon, J.S.: **Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations**. Psychiatry Res. 30;132(3):251-60. Dec 2004
- Häfner, H.: **Risiko- und Schutzfaktoren für Schizophrenie**. Bild der Wissenschaft; newsletter 6; 3(2002)
- Hall, W.; Degenhardt, L.; Teesson, M.: **Cannabis use and psychotic disorders: an update**; Drug Alcohol Rev.;23(4):433-43. Dec 2004
- Hass: Übersicht Neuroanatomie der Schizophrenie, [www.psychologie.hu-berlin.de/lehre/wulv51/userdata/Hass.pdf](http://www.psychologie.hu-berlin.de/lehre/wulv51/userdata/Hass.pdf)
- Haukka, J.K.; Suvisaari, J.; Lonnqvist, J.: **Family structure and risk factors for schizophrenia: case-sibling study**. BMC Psychiatry. Nov 27;4(1):41; 2004
- Haxby, J.V.; Horowitz, B.; Ungerleider, L.G.; Maisog, J.M.; Pietrini, P.; and Grady, C.L.; **The functional organization of human extrastriate cortex: A PET-rCBF study of selective attention to faces and locations**; Journal of Neuroscience; 14: 6336-6353, 1994
- Heath, R.G.; Franklin, D.E.; Shraberg, D.: **Gross pathology of the cerebellum in patients diagnosed and treated as functional psychiatric disorders**; Journal of Nervous and Mental Disease; 167: 585- 592, 1979
- Heck, D.; Sultan, F.: **Das unterschätzte Kleinhirn**; Spektrum der Wissenschaft; (36)10/2001
- Hecker, E.: **Die Hebephrenie. Ein Beitrag zur klinischen Psychopathologie**. Virchows Arch. 52 (394-429); 1871
- Highley, J. R.; DeLisi, L. E.; Roberts, N.; Webb, J. A.; Relja, M.; Razi, K.; Crow, T. J.: **Sex-dependent effects of schizophrenia: an MRI study of gyral folding, and cortical and white matter volume**; Psychiatry Research Neuroimaging; Vol. 124(1), Pages 11-23 , Sep. 2003
- Hjern, A.; Wicks, S.; Dalman, C.: **Social adversity contributes to high morbidity in psychoses in immigrants—a national cohort study in two generations of Swedish residents**. Centre for Epidemiology, National Board of Health and Welfare, Stockholm, Sweden; Psychol Med. ;34(6):1025-33; 2004
- Ho B. C., Alicata, D.; Ward, J.; Moser, D.J.; O’Leary, D.S.; Arndt, S.; Andreasen, N.C.: **Untreated Initial Psychosis: Relation to Cognitive Deficits and Brain Morphology in First-Episode Schizophrenia** ; Am J Psychiatry 160:142-148, January 2003a
- Ho, B.C.; Andreasen, N.C.; Nopoulos, P.; Arndt, S.; Magnotta, V.; Flaum, M.: **Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia**. Arch Gen Psychiatry.;60(6):585-94; Jun 2003 b
- Holmes, G.: **The Cerebellum of man**; Brain; 62: 1-30, 1939
- Huber, G.; Gross G.; Schüttler, R.: **Schizophrenie. Eine verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeitstudie**. Springer, Berlin- Heidelberg- New York, 1979

- Hulshoff, H. E.; Schnack, H.G.; Bertens, M.G.B.C; van Haren, N.E.M.; van der Tweel, I.; Staal, W.G.; Baaré, W.F.C.; Kahn, R.S.: **Volume Changes in Gray Matter in Patients With Schizophrenia**; Am J Psychiatry 159:244-250, February 2002
- Hülse, T. : **Dis. Der Steigungswinkel der Sylvischen Fissur: Einflüsse durch Lateralisation, Geschlecht und Schizophrene Erkrankung**; 13-20; 2000
- ICD-10 F20- F29
- Ichimiya, T.; Okubo, Y.; Suhara, T.; Sudo, Y.: **Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia**; Biol Psychiatry. 1;49(1):20-7. Jan 2001
- Jablensky, A.; Sartorius, N.; Ernberg, G.; Anker, M.; Korten, A.; Cooper, J.E.; Day, R.; Bertelsen, A.: **Schizophrenia: Manifestation, incidence and course in different cultures**. A World Health Organisation ten- country study. Psychol. Med (Monograph Suppl. 20). Cambridge University Press, Cambridge 1992
- Jablensky, A.: **Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability**; Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 250:274–285; (2000)
- Jacobsen, L.K.; Hamburger, S.D.; Van Horn, J.D.; Vaituzis, A.C.; McKenna, K.; Frazier, J.A.; Gordon, C.T.; Lenane, M.C.; Rapoport, J.L.; Zametkin, A.J.: **Cerebral glucose metabolism in childhood onset schizophrenia**. Psychiatry Res; 75:131-144; 1997
- Jacobsen, L.K.; Giedd, J.N.; Berquin, P.C.; Krain, A.L.; Hamburger, S.D.; Kumra, S.; Rapoport, J.L.: **Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia**; Am J Psychiatry.;154(12):1663-9. Dec 1997
- Jacobsen, L.K.; Rapoport, J.L. : **Research update: childhood onset schizophrenia: Implicationsof clinical and neurobiological research**; J. Child Psychol. Psychiatry 39: 101-113; 1998 b
- Jacobson, M.: **Histogenesis and morphogenesis of cortical structures, in Developmental Neurobiology**. New York; Plenum; pp 401-451; 1991
- Jahn, T.; Cohen, R. : **Diskrete motorische Störungen (neurological soft signs) bei Schizophrenie: Klinische und experimentelle Befunde**. In K. Pawlik (Hrsg),39. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie: Abstract (Band I; S.318-319). Hamburg: Psychologisches Institut I der Universität Hamburg; 1994
- Jahn, T.; Cohen, R.; Mai, N.; Ehrensperger, M.; Marquardt, C.; Nitsche, N.; Schrader, S.: **Untersuchung der fein- und grobmotorischen Dysdiadochokinese schizophrener Patienten: Methodenentwicklung und erste Ergebnisse einer computergestützten Mikroanalyse**; Zeitschrift für Klinische Psychologie, 24, S. 300-315; 1995
- Jahn, T.; Cohen, R. : **Experimentelle Analyse eines neuromotorischen „Soft Sign“: Dysdiadochokinese bei Schizophrenie**. In o. Güntürkün, R. Guski, C.Walther & A.Wohlschläger (Hrsg.), Experimentelle Psychologie. Beiträge zur 37. Tagung experimentell arbeitender Psychologen (s. 175). Regensburg: Roderer; 1995
- Johnsen, S.D.; Tarby, T.J.; Lewis, K.S.; Bird, R.; Prenger, E.: **Cerebellar infarction: an unrecognized complication of very low birthweight**; J Child Neurol.;17(5):320-4. May 2002
- Johnstone, E.C.; Crowe, T.J.; Frith, C.D.; Husband, J.; and Kreel, L.: **Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia**; Lancet; II: 924-926; 1976
- Joyal, C.C.; Pennanen, C.; Tiihonen, E.; Laakso, M.P.; Tiihonen, J.; Aronen, H.J.: **MRI volumetry of the vermis and the cerebellar hemispheres in men with schizophrenia**. Psychiatry Res. 30;131(2):115-24, Jul 2004
- Kahlbaum, K.: **Die Katatonie oder das Spannungsirresein**. Hirschwald, Berlin 1874

- Kalsi, K.; Brynjolfsson, J.; Butler, R.; Sherrington, R.; Curtis, D.; Sigmundsson, T.; Read, T.; Murphy, P.; Sharma, T.; Petursson, H.; **Linkage analysis of chromosome 22 22q13-13 in an United Kingdom/Icelandic sample of 23 multiplex schizophrenia families.** Am J Med Genet; 60: 298-301; 1995
- Kasai, K.; Iwanami, A.; Yamasue, H.; Kuriki, N.; Nakagome, K.; Fukuda, M. : **Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia, Neuroscience Research** 43, 93-110, 2002
- Keller, A.; Castellanos, F.X.; Vaituzis, A.C.; Jeffries, N.O.; Giedd, J.N.; Rapoport, J.L.: **Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia.;** Am J Psychiatry.;160(1):128-33; Jan 2003
- Kendler, K.S.; Gruenberg, A.M.; Kinney, D.K.: **Indepent diagnosis of adoptees and relatives defiend by DSM-III in the provencial and national samples of the danish adoption study of schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry; 51: 456-468; 1994
- Kienzle, N.; Braun-Scharm, H.: **Handbuch Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin bei Kindern und Jugendlichen Steinhausen;** 352-354
- Klein, Ch.; Rockstroh, B.; Cohen, R.; Berg, P. & Dressel, M.: **The impact of performance uncertainty on the postimperative negative variation; Psychophysiology,** 33, S. 426-433; 1996 b
- Kraepelin, E.: **Psychiatrie, 4. Aufl. Abel (Meixner);** Leipzig 1993
- Klein, C.; Rockstroh, B.; Cohen, R. & Berg, P.: **Contingent negative variation (CNV) and determinants of the post-imperative negative variation (PINV) in schizophrenic patients and healthy controls;** Schizophrenia Research, 21; 97-110; 1996 a
- Klein, Chr.; Andresen, B.; Jahn, Th.: **Erfassung der schizotypen Persönlichkeit nach DSM-III-R, Psychometrische Eigenschaften einer autorisierten deutschsprachigen Übersetzung des „Schizotypal Personality Questionnaire“ (SPQ) von Raine;** Diagnostica, 43, Heft 4, S. 347-369, 1997 Hogrefe-Verlag, Göttingen 1997
- Konarski, J.Z.; McIntyre, R.S.; Grupp, L.A.; Kennedy, S.H.: **Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders?;** J Psychiatry Neurosci; 30 (3): 178-86; 2005
- Kotrala, K. J.; Weinberger, D. R.: **„Brain imagine in schizophrenia.“;** Ann. Rev. Med. 46; 113-122; 1995
- Kraepelin, E.; Barclay, R.M.; and Robertson, G.M.: **Dementia Praecox and Paraphrenia;** Edinburgh, Scotland: E. and S. Livingstone; 1919
- Lawrie, S.M.; Abukmeil, S.S.: **Brain abnormality in schizophrenia, A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies;** Britisch Journal of Psychiatry; 172; 110-120; 1998
- Lawrie, S.M.; Whalley, H.; Kestelman, J.N.; Abukmeil, S.S.; Rimmington, J.E.; Best, J.J.K.; Owens, D.G.C.; Johnstone, E.C.: **Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. Lancet;** 353:30-33; 1999
- Leung, A.; Chue, P.: **Sex differences in schizophrenia, a review of the literature.;** Acta Psychiatr Scand Suppl.; 401:3-38. 2000
- Levinson D. F., . Mahtani M. M., Nancarrow D. J., Brown D. M., Kruglyak L., Kirby A., Hayward N. K., Crowe R. R., Andreasen N. C., Black D. W., Silverman J. M., Endicott J., Sharpe L., Mohs R. C., Siever L. J., Walters M. K., Lennon D. P., Jones H. L., Nertney D. A., Daly M. J., Gladis M., and Mowry B. J.: **Genome Scan of Schizophrenia ;** Am J Psychiatry 155:741-750, June 1998
- Levitt, J.J.; McCarley, R.W.; Nestor, P.G.; Petrescu, C.; Donnino, R.; Hirayasu, Y.; Kikinis, R.; Jolesz, F.A.; Shenton, M.E.: **Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates.;** Am J Psychiatry.;156(7):1105-7. Jul 1999
- Lewis, S.W.; Chitkara, B.; Reveley, A.M.: **Hand preference in psychotic twins.;** Biol Psychiatry. 15;25(2):215-21; Jan 1989

- Lieberman, J.A.; Tollefson, G.D.; Charles, C.; Zipursky, R.; Sharma, T.; Kahn, R.S.; Keefe, R.S.; Green, A.I.; Gur, R.E.; McEvoy, J.; Perkins, D.; Hamer, R.M.; Gu, H.; Tohen, M.; HGDH Study Group.: **Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis.**; Arch Gen Psychiatry.;62(4):361-70. Apr 2005
- Lissner, J.; Fink, U.: **Radiologie** EnkeReihe; 4. neubearbeitete Auflage; 1992
- Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA.: **Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia.** Am J Psychiatry.;158(6):952-4. Jun 2001
- Maier, W.; Lichtermann, D.; Rietschel, M.; Held, T.; Falkai, P.; Wagner, M.; Schwab, S.: **Genetik schizophrener Störungen. Neue Konzepte und Befunde.** Nervenarzt; 70; 955-969; 1999
- Malla, A.K.; Takhar, J.; Norman, R.M.; Assis, L.: **Computed tomographic findings in schizophrenia: relation with symptom dimensions and sex differences.**; J Psychiatry Neurosci. ;24(2):131-8; Mar 1999
- Marneros, A.; Deister, A.; Rohde A.: **Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeitstudie.** Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York 1991
- Maziade, M.; Raymond, V.; Cliché, D.; Fournier, J.P.; Caron, C.; Garneau, Y.; Nicole, L.; Marcotte, P.; Couture, C.; Simard, C.; Boivin, R.; Rodrigue, C.; Boutin, P.; De Braekeleer, M.; Martinez, M.; Merette, C.: **Linkage results on 11Q21-22 in Eastern Quebec pedigrees densely affected by schizophrenia.** Am J Med Genet; 60:522–528, 1995
- McCarley, R. W.; Wible, C. G.; Frumin, M.; Hirayasu, Y.; Levitt, J. J.; Fischer, I. A.; Shenton, M. E.: **MRI Anatomy of Schizophrenia**, Society of Biological Psychiatry; 45: 1099- 1119; 1999
- McDonald, C. ; Grech, A. ; Touloupoulou, T. ; Schulze, K. ; Chapple, B.; Sham, P.; Walshe, M.; Sharma, T.; Sigmundsson, T.; Chitnis, X.; Murray, R.M.: **Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives.**; Am J Med Genet. 8;114(6):616-25; 2002 Aug
- McGrath, J.; Saari, K.; Hakko, H.; Jokelainen, J.; Jones, P.; Jarvelin, M.R.; Chant, D.; Isohanni, M.: **Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study.**; Schizophr Res. Apr 1;67(2-3):237-45; 2004
- Mednick, S.A.; Mura, E.; Schulsinger, F.; and Mednick, B.: **„Perinatal conditions and infant development in children with schizophrenic parents.“** Social Biology, 18(Suppl.):102-113, 1971
- Meehl, P. E.: **Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia.**; American Psychologist, 17, S. 827-838; 1962
- Meehl, P. E.: **Schizotaxia revisited.**; Archives of General Psychiatry, 46, S. 935- 944; 1989
- Middleton, F.A.; Strick, P.L.: **Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function**; Science; 266: 458- 461; 1994
- Middleton, F.A.; Strick, P.L.: **Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits.** Brain Res Brain Res Rev; 31:236-250; 2000
- Milev, P.; Ho, B.C.; Arndt, S.; Andreasen, N.C.: **Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up.**; Am J Psychiatry.;162(3):495-506. Mar 2005
- Moises, H.W.; Yang, L.; Kristbjarnarson, H.; Wiese, C.; Byerley, W.; Macciardi, F.; Arolt, V.; Blackwood, D.; Liu, X.; Sjogren, B.; Aschauer, H.N.; Hwu, H-G.; Jang, K.; Livesley, W.J.; Kennedy, J.L.; Zoega, T.; Ivarsson, O.; Bui, M-T.; Yu, M-H.; Havsteen, B.; Commenges, D.; Weissenbach, J.; Schwinger, E.; Gottesman, I.I.; Pakstis, A.J.; Wetterberg, L.; Kidd, K.K.; Helgason, T.: **An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes.** Nat Genet; 11:321–324; 1995
- Mundt, Ch.; Faust, V.: **Psychiatrie Lehrbuch für Klinik, Praxis und Beratung**; 93- 109; 1995

- Murray, R.M.; Lewis, S.W.: **Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?** Br Med J Clin Res Ed; 295:681-682, 1987
- Nanko, S.; Kunugi, H.; Sasaki, T.; Fukuda, R.; Kawate, T.; Kazamatsuri, H.: **Pericentric region of chromosome 9 is a possible candidate region for linkage study of schizophrenia.** Biol Psychiatry; 33:655-658; 1993
- Nasrallah, H.A.; Schwarzkopf, S.B.; Olson, S.C.; Coffman, J.A.: **Perinatal brain injury and cerebellar vermal lobules I-X in schizophrenia.** Biol Psychiatry. 15;29(6):567-74. Mar 1991
- National Institute of Mental Health's Genetic Workgroup: Report of the NIMH's Genetics Workgroup; Biol Psychiatry; 45: 559-602. 1999
- Nicolson, R; Rapoport, J.L.: **Childhood onset schizophrenia: rare but worth studying.** *Biological Psychiatry*, 46: 1418-28; 1999
- Noll, R.: **Historical review: Autointoxication and focal infection theories of dementia praecox.**; World J Biol Psychiatry. Apr;5(2):66-72; 2004
- Nopoulos, P.C.; Ceilley, J.W.; Gailis, E.A.; Andreasen, N.C.: **An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept.**; Biol Psychiatry. 1;46(5):703-11. Sep 1999
- Okugawa, G.; Sedvall, G.C.; Agartz, I.: **Smaller cerebellar vermis but not hemisphere volumes in patients with chronic schizophrenia.** Am J Psychiatry.;160(9):1614-7. Sep 2003
- Olbich, H. M.; Fritze, J.; Lanczik, M. H.; Vauth, R.: **Berger Psychiatrie und Psychotherapie**; 405-481; 1998
- Oldfield, R.C.: **The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.**; Neuropsychologia.;9(1):97-113. Mar 1971
- Pally, R.: **The neurobiology of borderline personality disorder: the synergy of "nature and nurture".** J Psychiatr Pract.;8(3):133-42. May 2002
- Pantelis, C.; Velakoulis, D.; McGorry, P.D.; Wood, S.J.; Suckling, J.; Phillips, L.J.; Yung, A.R.; Bullmore, E.T.; Brewer, W.; Soulsby, B.; Desmond, P.; McGuire, P.K.: **Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison.**; Jan 2003.
- Pascual-Leone, A.; Grafman, J.; Clark, K.; Stewart, M.; Massaquoi, S.; Lou, J. S.; and Hallet, M.; **Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration**; *Annals of Neurology*; 34: 594-602; 1993
- Passingham, R.E.: **Changes in the size and organisation of the brain in man and his ancestors**; Brain, Behavior and Evolution; 11: 73-90; 1975
- Pavlik, A.; Buresova, M.: **The neonatal cerebellum: the highest level of glucocorticoid receptors in the brain.** Brain Res; 314: 13-20; 1984
- Pfeiffer, W. M.: **Transkulturelle Aspekte der Psychiatrie. Faust Psychiatrie, Lehrbuch für Klinik, Praxis und Beratung**; S. 31- 37; 1995
- Pogue-Geile, M.F.; Zubin, J.: **Negative somptomatology and schizophrenia: A conceptual and empirical review.** Int J. Ment Health 16: 3-45, 1988
- Potkin, S., G.; Gustavo Alva, M.D., Kirsten Fleming, Ph.D., Ravi Anand, M.D., David Keator, M.C.S., Danilo Carreon, M.D., Michael Doo, B.S., Yi Jin, M.D., Joseph C. Wu, M.D., and James H. Fallon, Ph.D.: **A PET Study of the Pathophysiology of Negative Symptoms in Schizophrenia**; Am J Psychiatry 159:227-237, February 2002
- Propping, P.: **Psychiatrische Genetik. Befunde und Konzepte.** Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1989

- Rado, S.: **Dynamics and classification of disordered behavior**; American Journal of Psychiatry, 110, S. 406-416; 1953
- Raine, A.: **The SPQ: A Scale for the assessment of schizotypal personality based on the DSM-III-R criteria**; Schizophrenia Bulletin, 17, 55-564; 1991
- Rapoport, J.L.; Giedd, J.; Kummra, S.; Jacobsen, L.; Smith, A.; Lee, P. et al: **Childhood onset schizophrenia-Progressive ventricular change during adolescence**; Arch. Gen. Psychiatry 54: 897-903; 1997
- Rapoport, J.L.; Giedd, J.N.; Blumenthal, J.; Hamburger, S.; Jeffries, N.; Fernandez, T.; Nicolson, R.; Bedwell, J.; Lenane, M.; Zijdenbos, A.; Paus, T.; Evans, A.: **Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study**. *Archives of General Psychiatry*, 56(7): 649-54. 1999
- Rauber/Kopsch: **Lehrbuch für Anatomie**, Spezielle Neurologie; S.52-215
- Rees, S.; Mallard, C.; Breen, S.; Stringer, M.; Cock, M.; Harding, R.: **Fetal brain injury following prolonged hypoxemia and placental insufficiency: a review**; Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.;119(3):653-60. Mar 1998
- Rey, J.M.; Martin, A.; Krabman, P.: **Is the Party Over? Cannabis and Juvenile Psychiatric Disorder: The Past 10 Years**; J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 43:10; Okt/2004
- Reiser, M.; Semmler, W.: **Magnetresonanztomographie**; Springer; 1997
- Ritsch, M. : **Diss. zur Psychopathologie und Neuropsychologie bei schizophrenen Patienten**, 2001
- Roitman, S.E.; Keefe, R.S.; Harvey, P.D.; Siever, L.J.; Mohs, R.C.: **Attentional and eye tracking deficits correlate with negative symptoms in schizophrenia**. Schizophr Res 26: 139-146, 1997
- Roob, K.: **Diss. Beziehung zwischen morphologischen Hirnveränderungen und neuropsychologischen Defiziten bei schizophrenen Patienten**, FSU Jena, 2003
- Rossi, A.; Daneluzzo, E.: **Schizotypal dimensions in normals and schizophrenic patients: a comparison with other clinical samples**; Schizophr Res. 1;54(1-2):67-75. Mar 2002
- Rumelhart, D. E., and McClelland. J.L.: **Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructure of Cognition: Foundations**. Vol. 1. Cambridge. MA: MIT Press; 1986
- Russel, A.T.: **The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia**; Schizophr. Bull; 20:631-646; 1994
- Sandyk, R.; Kay, S.R.; Merriam, A.E.: **Atrophy of the cerebellar vermis: relevance to the symptoms of schizophrenia**. Int J Neurosci.;57(3-4):205-12. Apr 1991
- Sargent, M.A.; Poskitt, K.J.; Roland, E.H.; Hill, A.; Henderson, G.: **Cerebellar vermian atrophy after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy**; AJNR Am J Neuroradiol.;25(6):1008-15. Jun-Jul 2004
- Sartorius N.; Jablensky, A.; Korten, A.; Ernberg, G.; Anker, M.; Cooper, J. E.; Day, R.: **Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures**. Psychol. Med. 16;S. 909-928; 1986
- Schmahmann, J. D.: **The Role of Cerebellum in Cognition and Affect**; Harvard medical School; Boston
- Schmahmann, J. D.: **From movement to thought-anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing**; Human Brain Mapping; 4(3): 174-198; 1996
- Schmahmann, J.D.; Sherman, J.C.: **The cerebellar cognitive affective syndrome**. Brain; 121:561-579; 1998
- Schmitt, A.; Weber-Fahr, W.; Jatzko, A.; Tost, H.; Henn, F.A.; Braus, D.F.: **Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia**; Fortschr Neurol Psychiatr.;69(3):105-115. Mar 2001

- Schneider, K.: **Klinische Psychopathologie**. 14. Auflage; Thieme, Stuttgart-New York 1992
- Schultz, S.K.; Andreasen, N.C.: **Schizophrenia**. Lancet. 24;353(9162):1425-30. Apr 1999
- Schwab, S.G.; Wildenhauer, B. D.: **Schizophrene Störungen- Suche nach genetischen Ursachen**; psychoneuro; 29 (4); 165-168; 2003
- Schwab S.G., Knapp M. et al.: **Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families**; Am J. Hum Genet; 72; 185- 190; 2003
- Shakow, D.; Huston, P.E.: **Studies of motor funktion in schizophrenia**: I. Speed of tapping; J Gen Psychol 15:63-108. 1936
- Shenton, M.E.; Kikinis, R.; Jolesz, F.A.; Pollak, S.D.; LeMay, M.; Wible, C.G.; Hokama, H.; Martin, J.; Metcalf, D.; Coleman, M.; McCarley, R.W.: **Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study**. N Engl J Med; 327:604–612; 1992
- Shenton, E., M.; Dickey, C., C.; Frumin, M.; McCarley, R., W.: **A Review of MRI findings in schizophrenia**; Schizophrenia Research 49, 1-52; 2001
- Sigmundsson, T.; Suckling, J.; Maier, M.; Williams, S.C.R.; Bullmore, E.T.; Greenwood, K. E.; Fukuda, R.; Ron, M.A.; Toone, B.K.: **Structural Abnormalities in Frontal, Temporal, and Limbic Regions and Interconnecting White Matter Tracts in Schizophrenic Patients With Prominent Negative Symptoms** ; Am J Psychiatry 158:234-243, February 2001
- Silveri, M.C.; Leggio, M. G.; and Molinari, M.: **The cerebellum contributes to linguistic production; A case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion**; Neurology, 44: 2047-2050, 1994
- Slewa-Younan, S.; Gordon, E.; Harris, A.W.; Haig, A.R.; Brown, K.J.; Flor-Henry, P.; Williams, L.M.: **Sex differences in functional connectivity in first-episode and chronic schizophrenia patients**:. Am J Psychiatry.;161(9):1 595-602. Sep 2004
- Smits, L.; Pedersen, C.; Mortensen, P.; van Os, J.: **Association between short birth intervals and schizophrenia in the offspring**;; Department of Epidemiology, Universiteit Maastricht, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands.
- Snell, Allgem. Zeitschr. für Psychiatrie XXII, p. 368; **Griesinger**, Archiv für Psychiatrie I, p. 148; **Sander**, ibid. p. 387; **Westphal**, Allgem. Zeitschr. für Psychiatrie XXXIV, p. 252; **Mercklin**, Studien über die primäre Verrücktheit, 1879.
- Spencer, E. K.; Campbell, M.: **Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy**; Schizophr. Bull; 20: 713-725; 1994
- Sperling, W.; Martus, P.; Barocka, A.: **Non-right-handedness and obstetrical complications in paranoid hallucinatory schizophrenics**;; Psychopathology.;32(5):267-76. Sep-Oct 1999
- Sporn, A. L.; Greenstein, D.K.; Gogtay, N.; Jeffries, N.O.; Lenane, M.; Gochman, P.; Clasen, L.S.; Blumenthal, J.; Giedd, J.N.; Rapoport, J.L.: **Progressive Brain Volume Loss During Adolescence in Childhood-Onset Schizophrenia** ; Am J Psychiatry 160:2181-2189, December 2003
- Staal, W.G.; Hulshoff, H.E.; Schnack, H.G.; Hoogendoorn, M.L C.; Jellema, K.; Kahn, R.S.: **Structural Brain Abnormalities in Patients With Schizophrenia and Their Healthy Siblings** ; Am J Psychiatry 157:416-421, March 2000
- Stefansson H. et al.: **Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia**; Am J. Hum Genet;; 71; 877- 892; 2002
- Straub R.E; MacLean, C.J.; O'Neill, F.A.; Walsh, D.; Kendler, K.S.: **Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22-31 in Irish families**. Mol Psychiatry; 2; 148-55. 1997



- Straub R.E., Jiang Y. et al. : **Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia**; Am J. Hum Genet; 71; 337- 348; 2002
- Supprian, T.; Ulmar, G.; Bauer, M.; Schuler, M.; Puschel, K.; Retz-Junginger, P.; Schmitt, H.P.; Heinsen, H.: **Cerebellar vermis area in schizophrenic patients – a post-mortem study**; Schizophr Res. 16;42(1):19-28. Mar 2000
- Szeszko, P.R.; Gunning-Dixon, F.; Ashtari, M.; Snyder, P.J.; Lieberman, J.A.; Bilder, R.M.: **Reversed cerebellar asymmetry in men with first-episode schizophrenia.**; Biol Psychiatry. 1;53(5):450-9. Mar 2003
- Szeszko, P.R.; Gunning-Dixon, F.; Goldman, R.S.; Bates, J.; Ashtari, M.; Snyder, P.J.; Lieberman, J.A.; Bilder, R.M.: **Lack of Normal Association Between Cerebellar Volume and Neuropsychological Functions in First-Episode Schizophrenia** Am J Psychiatry 160:1884-1887, October 2003
- Taylor, M. A.: **The role of the cerebellum in the pathogenesis of schizophrenia.** Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology 4: 251-280; 1991
- Thompson, P.M.; Cannon, T.D.; Narr, K.L.; van Erp, T.; Poutanen, V.P.; Huttunen, M.; Lonnqvist, J.; Standertskjold-Nordenstam, C.G.; Kaprio, J.; Khaledy, M.; Dail, R.; Zoumalan, C.I.; Toga, A.W.: **Genetic influences on brain structure.** Nat Neurosci.;4(12):1253-8; Dec 2001
- Torrey, E.F.; Ragland, J.D.; Gold, J.M.; Goldberg, T.E.; Bowler, A.E.; Bigelow, L.B.; Gottesman, I.I.: **Handedness in twins with schizophrenia: was Boklage correct?**; Schizophr Res.;9(1):83-5. Mar 1993
- Turner R, Schiavetto A.: **The cerebellum in schizophrenia: a case of intermittent ataxia and psychosis—clinical, cognitive, and neuroanatomical correlates.** J Neuropsychiatry Clin Neurosci. Fall;16(4):400-8; 2004
- Valkama, A. M. ; Ahonen, A.; Vainionpaa, L.; Torniaainen, P.; Lanning, P.; Koivisto, M.: **Brain single photon emission computed tomography at term age for predicting cerebral palsy after preterm birth.**; Biol Neonate.;79(1):27-33. Jan 2001
- van Dongen, H. R.; Catsman-Berrevoets, C.E.; and van Mourik, M.: **The syndrome of „cerebellar“ mutism and subsequent dysarthria**; Neurology; 44: 2040-2046; 1994
- van Haren, N.E.; Cahn, W.; Hulshoff Pol, H.E.; Schnack, H.G.; Caspers, E.; Lemstra, A.; Sitskoorn, M.M.; Wiersma, D.; van den Bosch, R.J.; Dingemans, P.M.; Schene, A.H.; Kahn, R.S.: **Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study.**; Schizophr Res. 1;64(1):41-52. Nov 2003
- Van Horn, J. D.; Mc Manus, I.C.: **„Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle: brain ratio (VBR).“**; Brit. J. Psychiat. 160; 687-697; 1992
- Verbraak, M.J.; Hoogduin, C.A.; Schaap, C.: **The heterogeneity of schizophrenic information processing and negative versus positive symptoms.** J. Nerv Ment Dis 181: 738-743, 1993
- Volkow, N.D.; Levy, A.; Brodie, J.D.; Wolf, A.P.; Cancro, R.; Van Gelder, P.; Henn, F.: **Low cerebellar metabolism in medicated patients with chronic schizophrenia.** Am J Psychiatry; 149:686-688; 1992
- Vollema, M.G.; Sitskoorn, M.M.; Appels, M.C.; Kahn, R.S.: **Does the Schizotypal Personality Questionnaire reflect the biological-genetic vulnerability to schizophrenia?** ; Schizophr Res. 1;54(1-2):39-45; Mar 2002
- Volz, H.P.; Auert, S.; Höse, A.; Schädlich, S.; Schmidt, E.; Roob, K.; Feige, J.; Fuchs, C.; Gessner, K.; Hübner, G.; Neubauer, R.; Nöding, A. H.; Otto, U.; Pietsch, U.; Tietze, C.; Wang, Z.; Gaser, C.: **Volumetrische Veränderungen des Gehirns bei Schizophrenie**; Jena 1997
- Volz, H.P.; Gaser, C.; Sauer, H.: **Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia—a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry.**; Schizophr Res. 30;46(1):45-56. Nov 2000

- Voss; Herlinger; **Taschenbuch der Anatomie**; Band III; 11.Auflage; Das Kleinhirn; S. 30-40; 1962
- Waldman, A.J.: **Neuroanatomic/neuropathologic correlates in schizophrenia**. South Med J.;85(9):907-16. Sep 1992
- Walker, E.F.: „**Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia.**“; Schizophrenia Bull. 20; 453-480; 1994
- Weinberger, D.R.; Torrey, E.F.; Neophytide, A.N.; and Wyatt, R.J.: **Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia**, Archives of General Psychiatry, 36: 735- 739, 1979a
- Weinberg, D.R.;Torrey,E.F; Wyatt, J.R.: **Cerebellar atrophy in cronic schizophrenia**; Lancet; I:718- 719, 1979b
- Weinberger, D.R.: **Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia**. Arch Gen Psychiatry; 44:660-669; 1987
- Wildenauer, D.B.; Albus, M.; Schwab, S.G., Hallmayer, J.; Hanses, C.; Eckstein, G.N.; Zill, P.; Höning, S.; Lerer, B.; Ebstein, R.; Lichtermann, D.; Trixler, M.; Borrmann, M.; Maier, W.;; **Searching for susceptibility genes in schizophrenia by affected sip-pair analysis**. Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet; 74: 557, 1997
- Wiliams, J.; McGuffin, P.; Nöthen, M.; Owen, M.J.; EMASS (European multicentre association study of schizophrenia) Colaborative Group (eg Vienna, Austria: Aschauer, H. N.; Lenzinger, E.; Fuchs, K. Meszaros, K.; Gerhard, E.): **Meta-analysis of assiziation between the 5-HT2A receptor T102C polymorphism and schizophrenia**; The Lancet; 349: 1221; 1997
- Wiliams, J.; Spurlock, G.; Mc Guffin, P.; Mallet, J.; Nöthen, M.M.; Gill, M.; Aschauer, H.; Nylander, P.O.; Macciardi, F.; Owen, M.J.; for the EMASS (European multicentre association study of schizophrenia group (eg Vienna: Lenzinger, E.; Fuchs, K.; Meszaros, K.; Gerhard, E.): **Assoziation between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxy-tryptamine type 2a-receptor gene**; The Lancet; 347: 1294-6; 1996
- Wiliams, J.; Spurlock, G.; Holmans, P.; Mant, R.; Murphy, K.; Jones, L.; Cardno, A.; Asherson, P.; Blackwood, D.; Muir, W.; Meszaros, K.; Aschauer, H.; Mallet, J.; Laurenr, C.; Pekkarinen, P.; Seppala, J.; Stafanis, C.N.; Papadimitrou, G.N.; Macciardi, F.; Verga, M.; Pato, C.; Azevedo, H.; Crocq, M.A.; Gueling, H.; Kalsi, K; Mc Guffin, P.; Owen, M.J.: **A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia**; Molecular Psychiatry; 3: 141-9; 1998
- Williams, T. H., M.D. Ph.D. D.Sc.; Gluhbegovic, N., M.D. Ph.D.; Jew, J. Y., M.D.: **Virtual Hospital, The Human Brain**: Chapter 3: The Cerebellum; 2004
- Wing, J.K.; Brown,G. W.: **Institutionalism and schizophrenia**. Cambridge University Press, London (1970)
- Wiser, A.K.; Andreasen, N.C.; O’Leary, D.S.; Watkins, G.L.; Boles Ponto, L.L; Hichwa, R.D.: **Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause ‚cognitive dysmetria‘ in schizophrenia**; Mental Health Clinical Research Center, University of Iowa; Neuroreport. 1;9(8):1895-9; Jun 1998
- Wong, D. F.; Wagner, L., E. jr. Tune: **Positron emission tomography reveals elevated D2- receptor in drug-naive schizophrenics**. Science 234; 1558-1563; (1986)
- Wright, I.C.; Rabe-Hesketh, S.; Woodruff, P.W.R.; David, A.S.; Murray, R.M.; Bullmore, E.T.: **Meta-Analysis of regional brain volumes in schizophrenia**. Am J Psychiatry; 157: 16-25; 2000
- Yates, W.R.; Jacoby, C.G.; Andreasen, N.C.: **Cerebellar atrophy in schizophrenia and affective disorder**; Am. J. of Psych.; 144(4): 465-467; 1987
- Zubin, J.; Spring, B.: „**Vulnerabilitäts-Stress-Model**“; J Abnorm Psychol 86; 103-126; 1977

## 9. Anhang

### 9.1. SPQ-Test

#### Items der deutschsprachigen Version des SPQ (SPQ-G), nach Subskalen getrennt

##### I. Referenzideen (Items 1, 10, 19, 28, 37, 45, 53, 60, 63)

1. Haben Sie manchmal das Gefühl, dass Dinge, die Sie im Fernsehen sehen oder in der Zeitung lesen, für Sie ganz besondere Bedeutung haben?
10. Wenn ich zum Essen oder ins Kino ausgehe, merke ich, dass mich die Leute beobachten.
19. Lassen manche Menschen Bemerkungen über Sie fallen, oder sagen sie Dinge mit einer doppelten Bedeutung?
28. Haben Sie jemals ein gewöhnliches Ereignis oder einen gewöhnlichen Gegenstand bemerkt, das oder der für Sie ein besonderes Zeichen darstellt?
37. Sehen Sie manchmal besondere Bedeutung in Anzeigen, Schaufenstern oder in der Art, wie Dinge um Sie herum angeordnet sind?
45. Haben Sie während des Einkaufens das Gefühl, dass andere Menschen Notiz von Ihnen nehmen?
53. Wenn Sie sehen, dass andere Menschen sich unterhalten, fragen Sie sich dann öfters, ob sie sich über Sie unterhalten?
60. Haben Sie manchmal das Gefühl, dass andere Menschen Sie beobachten?
63. Haben Sie manchmal das Gefühl, dass die Leute über Sie reden?

##### II. (Exzessive) soziale Angst (Items 2, 11, 20, 29, 38, 46, 54, 71)

2. Ich vermeide es manchmal, an Orte zu gehen, wo sich viele Menschen aufhalten, weil ich dort Angst bekomme
11. Ich werde sehr nervös, wenn ich höfliche Konversation machen muss.
20. Werden Sie jemals nervös, wenn jemand hinter Ihnen steht?
29. Wenn ich Menschen zum ersten Mal begegne, werde ich ängstlich.
38. Fühlen Sie sich oft angespannt, wenn Sie sich in einer Gruppe fremder Menschen befinden?
46. Unter Menschen, die ich nicht näher kenne, fühle ich mich sehr unwohl.
54. Ich würde mich sehr ängstlich fühlen, wenn ich vor einer großen Gruppe von Menschen eine Rede halten müßte
71. Mir ist sehr unbehaglich zumute, wenn ich mit Leuten spreche, die ich nicht gut kenne.

##### III. Ungewöhnliche Glaubensinhalte/ magisches Denken (Items 3, 12, 21, 30, 39, 47, 55)

3. Haben Sie Erfahrung mit dem Übersinnlichen gemacht?
12. Glauben Sie an Gedankenübertragung?
21. Sind Sie sich manchmal sicher, dass andere Menschen Ihre Gedanken lesen können?
30. Glauben Sie an das Hellsehen?
39. Können andere Menschen Ihre Gefühle fühlen, auch wenn Sie gar nicht anwesend sind?
47. Hatten Sie bereits Erfahrung mit Astrologie, Vorhersehen der Zukunft, UFOs, übersinnlicher Wahrnehmung oder dem sechsten Sinn?
55. Haben Sie jemals das Gefühl gehabt, mit anderen Personen mittels Gedankenübertragung zu kommunizieren?

##### IV. Ungewöhnliche Wahrnehmung (Items 4, 13, 22, 31, 40, 48, 56, 61, 64)

4. Haben Sie oftmals Gegenstände oder Schatten für Menschen gehalten oder Geräusche für Stimmen?
13. Haben Sie jemals gespürt, dass irgendeine Person oder Kraft um Sie herum ist, auch wenn niemand zu sehen ist?
22. Wenn Sie einen Menschen anschauen oder sich selbst im Spiegel betrachten, haben Sie jemals beobachtet, dass sich das Gesicht vor Ihren Augen verändert?
31. Ich höre oft eine Stimme meine Gedanken laut aussprechen.
40. Haben Sie jemals Dinge gesehen, die für andere Menschen unsichtbar waren?
48. Erscheinen alltägliche Gegenstände ungewöhnlich groß oder klein?
56. Wird Ihr Geruchssinn manchmal ungewöhnlich sensibel?
61. Fühlten Sie sich jemals plötzlich von entfernten Geräuschen abgelenkt, die Sie normalerweise nicht wahrnehmen.
64. Sind Ihre Gedanken manchmal so stark, dass Sie sie fast hören können.

- V. Ungewöhnliches oder exzentrisches Verhalten (Items 5, 14, 23, 32, 67, 70, 74)**
- 5. Andere Menschen halten mich für ein wenig seltsam.
  - 14. Die Leute machen manchmal Bemerkungen über mein ungewöhnliches Gehabe und meine eigentümlichen Gewohnheiten.
  - 23. Manchmal denken andere Leute, dass ich ein bißchen merkwürdig bin.
  - 32. Manche Menschen denken, dass ich eine sehr wunderliche Person bin.
  - 67. Ich bin eine merkwürdige, ungewöhnliche Person.
  - 70. Ich habe ein paar exzentrische Gewohnheiten.
  - 74. Manchmal starren mich die Leute wegen meines sonderbaren Auftretens an.
- VI. Keine engen Freunde (Items 6, 15, 24, 33, 41, 49, 57, 62, 66)**
- 6. Ich bin wenig daran interessiert, andere Menschen kennen zu lernen.
  - 15. Ich ziehe es vor, für mich allein zu bleiben.
  - 24. In Gegenwart anderer Menschen bin ich meistens ganz still.
  - 33. Ich finde es schwierig, einen engen emotionalen Kontakt zu anderen Menschen zu haben.
  - 41. Sind Sie der Meinung, dass es außerhalb Ihrer engsten Verwandtschaft niemanden gibt, dem Sie wirklich nahe stehen, oder dass es niemanden gibt, dem Sie vertrauen können oder mit dem Sie über persönliche Probleme reden können?
  - 49. Briefe an Freunde zu schreiben bringt mehr Schwierigkeiten als Gewinn.
  - 57. Bei geselligen Ereignissen neige ich dazu, im Hintergrund zu bleiben.
  - 62. Enge Freunde zu haben bedeutet mir nicht viel.
  - 66. Haben Sie das Gefühl, dass Sie mit anderen Menschen nicht „warm“ werden können?
- VII. Ungewöhnliche Sprache (Items 7, 16, 25, 34, 42, 50, 58, 69, 72)**
- 7. Andere Leute finden es manchmal schwierig, zu verstehen, was ich sage.
  - 16. Wenn ich spreche, springe ich manchmal schnell von einem Thema zum anderen.
  - 25. Ich vergesse manchmal, was ich gerade zu sagen versuche.
  - 34. Beim Sprechen schweife ich oft zu sehr ab.
  - 42. Manche Menschen finden, dass ich im Gespräch etwas unbestimmt und schwer zu begreifen bin.
  - 50. Ich benutze Worte manchmal in einer unüblichen Weise.
  - 58. Neigen Sie in einem Gespräch dazu, vom Thema abzukommen?
  - 69. Ich finde es schwierig, meine Gedanken anderen klar mitzuteilen.
  - 72. Die Leute sagen gelegentlich, dass das Gespräch mit mir verwirrend ist.
- VIII. Eingeschränkter Affekt (Items 8, 17, 26, 35, 43, 51, 68, 73)**
- 8. Die Leute finden mich manchmal unnahbar und distanziert.
  - 17. Ich kann meine wahren Gefühle nicht gut durch meine Sprechweise und Mimik ausdrücken.
  - 26. Ich lache oder lächle selten.
  - 35. Meine „nicht-sprachliche“ Kommunikation (z.B. Nicken oder Lächeln im Gespräch) ist nicht sehr ausgeprägt.
  - 43. Höflichkeiten und gesellige Gesten kann ich nicht gut erwidern.
  - 51. Wenn ich mich mit anderen unterhalte, neige ich dazu, den Blickkontakt zu vermeiden.
  - 68. Meine Art zu reden ist weder ausdrucksvoll noch lebendig.
  - 73. Ich neige dazu, meine Gefühle für mich zu behalten.
- IX. Argwohn/ wahnähnliche Vorstellungen (Items 9, 18, 18R, 27, 36, 44, 52, 59, 65)**
- 9. Ich bin sicher, dass man hinter meinem Rücken über mich redet.
  - 18. Haben Sie oft das Gefühl, dass andere Leute es auf Sie abgesehen haben? (18 R: Haben Sie oft das Gefühl, dass andere Leute Sie „auf den Kieker haben“ und Sie schikanieren, wo sie nur können?)
  - 27. Machen Sie sich manchmal Sorgen darüber, ob Freunde oder Kollegen wirklich redlich und vertrauenswürdig sind?
  - 36. Ich spüre, dass ich selbst bei meinen Freunden auf der Hut sein muß.
  - 44. Erkennen Sie in dem, was andere sagen oder tun, oft versteckte Drohungen oder Demütigungen?
  - 52. Haben Sie die Erfahrung gemacht, dass es am besten ist, andere Leute nicht zu viel über Sie wissen zu lassen?
  - 59. Ich habe oft das Gefühl, dass andere es auf mich abgesehen haben.
  - 65. Müssen Sie oft darauf acht geben, dass andere sie nicht übervorteilen?

---

*Anmerkung: Das Antwortformat ist „Ja/Nein“. Alle mit „Ja“ beantworteten Items werden mit 1 verrechnet. Die mit „Nein“-Antworten erhalten eine 0. Die vorangestellte Instruktion des SPQ-G lautet: „Sie werden auf den folgenden Seiten eine Reihe von Aussagen und Fragen zu persönlichen Meinungen, Erlebnissen und*

*Verhaltensweisen finden. Bitte geben Sie zu jeder Aussage oder Frage an, ob Sie ihr zustimmen oder nicht zustimmen. Antworten Sie dabei bitte so, wie es für Sie in den letzten Jahren im allgemeinen zutrifft.“ Bei Skala Argwohn wird empfohlen, Item 18, das mit Item 59 inhaltlich fast völlig identisch ist, zukünftig in der revidierten Fassung (18R) vorzugeben.*

## 9.2. SANS-Test

### Die 25 Symptome (Items) der SANS

#### I. Affektverflachung

1. Starrer Gesichtsausdruck
2. Verminderte Spontanbewegung
3. Armut der Ausdrucksbewegung
4. Geringer Augenkontakt
5. Fehlende affektive Auslenkbarkeit (z. B. lachen, lächeln)
6. Unangemessener Affekt
7. Mangel an sprachlicher Ausdrucksfähigkeit
8. Gesamtbeurteilung der affektiven Verflachung

#### II. Verarmung von Sprache und Denken (Alogie)

9. Verarmung der Sprechweise (der Patient spricht wenig)
10. Verarmung der Sprachinhalte (der Patient spricht zwar, gibt dabei aber keine oder nur sehr vage Informationen)
11. Gedankenabreißen ( der Sprachfluß wird immer wieder abrupt abgebrochen)
12. Antwortverzögerung
13. Gesamtbeurteilung der Alogie

#### III. Antriebsmangel (Abulie- Apathie)

14. Pflege und Hygiene
15. Unbeständigkeit bei der Arbeit oder in der Schule
16. Körperliche Energielosigkeit
17. Gesamtbeurteilung der Antriebsarmut

#### IV. Sozialer Rückzug (Anhädonie)

18. Interesse an Hobbys und Freizeitaktivitäten
19. Sexuelles Interesse und Aktivität
20. Fähigkeit, Intimität und menschliche Nähe zu fühlen
21. Verhältnis zu Verwandten, Freunden und Kollegen
22. Gesamtbeurteilung der Anhädonie

#### V. Aufmerksamkeit

23. Soziale Unaufmerksamkeit
24. Unaufmerksamkeit während eines mentalen Tests
25. Gesamtbeurteilung der Aufmerksamkeit

*Symptome aus: Zusammenfassung der Skalen zur Erfassung psychischer Krankheiten – insbesondere Schizophrenie, S. 112-113; Pfizer Neuroscience und Andreasen SANS (Scale for the Assessment of Negative Syndrome) 1983*

## 9.3. SAPS-Test

### Die 34 Symptome (Items) der SAPS

#### I. Halluzination

1. Akustische Halluzinationen
2. kommentierende Stimmen
3. dialoge Stimmen
4. leibliche / taktile Halluzinationen

5. olfaktorische Halluzinationen
6. optische Halluzinationen
7. Gesamtbeurteilung der Halluzinationen

## II. Wahn

8. Verfolgungswahn
9. Eifersuchtswahn
10. Schuld- und Versündigungswahn
11. Größenwahn
12. religiöser Wahn
13. körperbezogener Wahn
14. Beziehungswahn
15. gesteuert/ kontrolliert werden
16. Gedankenlesen durch andere
17. Gedankenausbreitung
18. Gedankeneingebung
19. Gedankenentzug
20. Gesamtbeurteilung Wahnerleben

## III. Verhalten

21. Kleidung und Erscheinungsbild
22. soziales und sexuelles Verhalten
23. aggressives u. agitiertes Verhalten
24. repetitives/ stereotypes Verhalten
25. Gesamtbeurteilung bizarres Verhalten

## IV. Denkstörung

26. Assoziationslockerung/ entgleiste Gedanken
27. Danebenreden
28. inkohärentes Denken
29. unlogisches Denken
30. umständliches Denken
31. Rededrang
32. Ablenkbarkeit
33. Klangassoziation
34. Gesamtbeurteilung positiver formaler Denkstörung

*Symptome aus: Institute of Statistical Science, Academia Sinica 128, Academia Rd. Sec. 2, Taipei 115, Taiwan and Andreasen SAPS (Scale for the Assessment of Positive Syndrome) 1983*

## 9.4. Edinburgh Handedness Inventory

12 Items zur Beurteilung der Händigkeit

Tätigkeit		links	rechts	irgendeine
1.	schreiben			
2.	zeichnen			
3.	werfen			
4.	schneiden			
5.	Zahnbürste			
6.	Messer (ohne Gabel)			
7.	Löffel			
8.	Besen (obere Hand)			
9.	Streichholz			
10.	Schachtel aufmachen (Deckel)			
11.	Welchen Fuß bevorzugen Sie beim Kicken?			
12.	Welches Auge bevorzugen Sie, wenn Sie fotografieren?			
13.	Besitzen Sie linkshändige Angehörige und in welchem Verwandtschaftsgrad?			

*Auswertung: zunächst die jeweiligen Antworten linke, rechte und irgendeine Hand sind anzukreuzen. Die Anzahl der Kreuze für „rechts“ sind mit 3 zu multiplizieren, die Anzahl der Kreuze für „irgendeine“ sind mit 2 zu multiplizieren und die Anzahl der Kreuze für „links“ entspricht der Wertigkeit 1. Das aus der Summe der Werte gebildete Ergebnis kann zwischen 12 und 36 liegen. Als Rechtshänder sind die Werte von 36 bis 24 toleriert. Nicht-Rechtshänder sind alle Probanden deren Werte unter 24 liegen.*

*Quelle: Oldfield RC.: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.; Neuropsychologia. 1971 Mar;9(1):97-113.*

## Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. B. Blanz für die Überlassung dieses interessanten Themas und die Bereitstellung der Daten.

Frau Dr. phil. S. Klemm danke ich ganz herzlich für die Rekrutierung und Bereitstellung der Rohdaten, weiterhin für die stetige Unterstützung bei Fragen während der Messungen, Auswertung und der statistischen Analyse der Daten und für die hilfreichen Hinweise bei der Abfassung der Arbeit.

Frau Dr. med. U. Pietsch danke ich recht herzlich für die Hilfestellung in den ersten Tagen der Messungen insbesondere bei der Bedienung des Programms Curry.

Herzlich Danken möchte ich auch dem Informatikerteam Herrn Fenk und Frau Schrör für die Unterstützung bei technischen Fragen und der Rohdatenübertragung.

Nicht zuletzt gilt natürlich mein herzlicher Dank auch meinen Mitdoktoranden und Kommilitonen Elisabeth Gries, Andreas Gerhard und Karim Dajani für die Hilfe bei dem gemeinsamen Zusammentragen der volumetrischen Daten und der guten Begleitung während der Arbeit.

Weiterhin Danke ich meiner Familie für einen letzten Blick auf die Arbeit und für Hinweise und Verbesserungsvorschläge.

Außerdem gebührt großer Dank den Probanden und Patienten, ohne die die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.



## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. B. Blanz, Frau Dr. Silke Klemm,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Suhl, 03.10.2005

Unterschrift des Verfassers

## Lebenslauf

Name	Matthias Knopf
Geburtsdatum:	29.12.1977
Geburtsort:	Suhl
Familienstand:	ledig
Schule:	1984-1990 3. POS Suhl 1990-1994 3. Regelschule Suhl 1994-1997 Prof.-Carl-Fiedler-Gymnasium Suhl
Wehrdienst:	1997-1998 Zivildienst im KH Zella-Mehlis
Ausbildung:	1998-1999 Informatikkaufmannlehre Hildburghausen 1999-2005 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Suhl, den 27. Oktober 2005